Aus der Universitäts-Frauenklinik mit Poliklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Mammakarzinom und Zyklus
- eine retrospektive Studie

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
Jürgen Helmut Groß
aus Sigmaringen

1987

UNIV.
LIBRARY
REG.

Aus der Universitäts-Frauenklinik mit Poliklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Mammakarzinom und Zyklus
- eine retrospektive Studie

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
Jürgen Helmut Groß
aus Sigmaringen

1987

Dekan:	Professor Dr. D. Niethammer
1. Berichterstatter:	Professor Dr. A. E. Schindler
2. Berichterstatter:	Privat Dozent Dr. F. F. Bachmann

---

gedruckt 1987 bei H.-J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

für
Magda, Michaela und Sabine

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0087

D A N K S A G U N G

Herrn Professor Dr. A. E. Schindler danke ich für die Überlassung des Themas und für Anregungen und Hinweise bei der Durchführung der Arbeit.

Zu danken habe ich weiterhin Herrn Professor Dietz vom Institut für Medizinische Biometrie und Herrn Eichenseher von der Abteilung für Medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung für die statistische Beratung.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dipl.-Inform. Med. Pietsch von der Abteilung für Medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung für die schnelle und zuverlässige Durchführung der statistischen Arbeiten.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S Seite

1.	EINLEITUNG	8
2.	MATERIAL UND METHODE	12
2.1.	Gewinnung und Auswertung der Daten	12
2.1.1.	Beschreibung der Kontrollgruppe	13
2.2.	Verwendete Definitionen	15
2.2.1.	Primärzyklus	15
2.2.2.	Begriffe und Definitonen des Zyklusgeschehens	15
2.2.3.	Stadieneinteilung	17
2.2.4.	Berechnung des Übergewichtes	18
3.	ERGEBNISSE	19
3.1.	Nebenbefunde	19
3.1.1.	Stadieneinteilung	19
3.1.2.	Histologie	19
3.1.3.	Anamnese	20
3.1.3.1.	Alter bei Diagnose	20
3.1.3.2.	Nationalität	21
3.1.3.3.	Familienstand	22
3.1.3.4.	Beziehung zu anderen Erkrankungen	23
3.1.3.4.1.	Bluthochdruck	23
3.1.3.4.2.	Diabetes mellitus	23
3.1.3.4.3.	Übergewicht	24
3.1.3.4.4.	Benigne Mammaerkrankungen	27
3.1.3.4.5.	Erkrankungen der Adnexe	27
3.1.3.4.6.	Hirsuitismus	27
3.1.3.4.7.	Lebererkrankungen	28
3.1.3.5.	Hormonbehandlung	28
3.1.3.6.	Familienanamnese	29
3.1.3.6.1.	Karzinome der weiblichen Familie	29
3.1.3.6.1.1.	Mammakarzinom	30
3.1.3.6.1.2.	Ovarial- und Endometriumkarzinom	30
3.1.3.6.1.3.	Andere Malignome	31
3.1.3.6.2.	Karzinome der übrigen Familie	31
3.1.3.7.	Syncarcinogenese	31

Seite

3.2. Hauptbefunde....32
3.2.1. Menarche....32
3.2.2. Primäre Amenorrhoe....34
3.2.3. Primärzyklus....35
3.2.3.1. Zykluslänge in Tagen....35
3.2.3.2. Blutungsdauer in Tagen....36
3.2.3.3. Blutungsintensität....38
3.2.3.4. Dysmenorrhoe....38
3.2.4. Durchschnittliche Gesamtzahl der Zyklen je Patientin....39
3.2.5. Zusätzliche Zyklusangaben....41
3.2.5.1. Zyklusänderungen....41
3.2.5.2. Abrasionen in der Prämenopause....43
3.2.5.3. Schmierblutungen....43
3.2.5.4. Sekundäre Amenorrhoe....44
3.2.6. Schwangerschaften....45
3.2.6.1. Gravidität....45
3.2.6.2. Parität....47
3.2.6.2.1. Lebendgeburten....47
3.2.6.2.2. Totgeburten....47
3.2.6.2.3. Fehlgeburten....47
3.2.6.2.4. Interruptionen....49
3.2.6.3. Alter bei der ersten Schwangerschaft....50
3.2.6.4. Alter bei der letzten Schwangerschaft....51
3.2.6.5. Nullipara und Familienstand....52
3.2.7. Menopause....53
3.2.7.1. Menopausenalter....54
3.2.8. Klimakterische Blutungsstörungen und Blutung in der Menopause....56
4. DISKUSSION....57
4.1. Anmerkung zu den Krankenjournalen....57
4.2. Stadieneinteilung....58
4.3. Alter bei Diagnose....59
4.4. Familienstand....61
4.5. Beziehungen zu anderen Erkrankungen....62
4.5.1. Hypertension....62
4.5.2. Manifester Diabetes mellitus....62

Seite

4.5.3. Adipositas.....63
4.5.4. Benigne Mammaerkrankungen.....65
4.6. Familienanamnese.....67
4.7. Syncarcinogenese.....69
4.8. Menarche.....71
4.9. Zyklusangaben.....73
4.10. Fertilität.....77
4.11. Menopause.....80
5. ZUSAMMENFASSUNG.....82
6. LITERATURVERZEICHNIS.....84

Anhang Erhebungsbogen.....94

VERZEICHNIS DER TABELLEN

Tab. 1. Zusammensetzung der Kontrollgruppe.....14
Tab. 2. Übereinstimmung Kontroll-Karzinomgruppe (Alter bei Diagnose + Diagnosejahr).....15
Tab. 3. Stadieneinteilung.....19
Tab. 4. Histologie.....20
Tab. 5. Nationalität.....21
Tab. 6. Familienstand.....22
Tab. 7. Bluthochdruck.....23
Tab. 8. Diabetes mellitus.....24
Tab. 9. Abweichung vom Idealgewicht in Prozent.....25
Tab. 10. Benigne gynäkologische Erkrankungen.....27
Tab. 11. Hormonbehandlung.....28
Tab. 12. Familienanamnese.....29
Tab. 13 Mammakarzinom in der Familie.....30
Tab. 14. Menarchenalter.....32
Tab. 15. Zykluslänge in Tagen.....35
Tab. 16. Zyklusangaben zum Primärzyklus.....37
Tab. 17. Blutungsdauer in Tagen.....37
Tab. 18. Blutungsintensität.....38
Tab. 19. Dysmenorrhoe.....39
Tab. 20. Gesamtzahl der Zyklen.....40
Tab. 21A. Art und Häufigkeit der Zyklusänderungen.....42
Tab. 21B. Zyklusänderung in Bezug auf Diagnosejahr.....42

Seite

Tab. 22. Abrasionen.....43
Tab. 23. Schmierblutungen.....44
Tab. 24. Sekundäre Amenorrhoe.....44
Tab. 25. Nullipara und Familienstand.....52
Tab. 26. Menopause.....53
Tab. 27. Prozentualer Anteil der künstlich induzierten Menopausen bei verschiedenen Altersklassen....54
Tab. 28. Klimakterische Blutungsstörungen und Blutung in der Menopause.....56

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Abb. 1 Alter bei Diagnose.....21
Abb. 2 Abweichung vom Idealgewicht in Prozent.....25
Abb. 3 Menarchenalter.....33
Abb. 4 Gravidität.....46
Abb. 5 Parität.....46
Abb. 6 Fehlgeburten.....48
Abb. 7 Fertilitätsstatus.....49
Abb. 8 Alter bei erster Schwangerschaft.....50
Abb. 9 Alter bei letzter Schwangerschaft.....51
Abb. 10 Menopausenalter 55

1. EINLEITUNG

Das Mammakarzinom gehört zu den häufigsten Karzinomen der Frau. Für das Mammakarzinom ist bekannt, daß es in allen Ländern, die über eine fundierte Mortalitätsstatistik verfügen, eine deutliche Zunahme zu verzeichnen ist (20, 27, 35, 41, 42, 79, 85, 116).

Anfang der sechziger Jahre war es zum bösartigsten Tumor bei der Frau überhaupt geworden. Die Aufzeichnungen des Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden über die Todesursachen weisen unter allen bösartigen Neubildungen seit etwa Mitte der sechziger Jahre allerdings das Karzinom des Dickdarms einschließlich des Rektums als häufigste, durch Tumoren bedingte Todesursache aus. Hierbei ist zu beachten, daß bis zum 65. Lebensjahr das Mammakarzinom an erster Stelle steht und erst in der Altersgruppe über 65 Jahren hinter dem Dickdarmkarzinom den zweiten Platz einnimmt (104).

Die Tendenz zur Zunahme der Morbidität besteht vor allem bei Frauen unter 55 Jahren (31, 53), während die Erkrankungsrate bei Frauen über 55 Jahren dagegen eine konstante Frequenz aufweist (28, 31, 53).

Ungefähr jede 16. bis 20. Frau hat die statistische Chance an einem Mammakarzinom zu erkranken (64, 98). Silverberg fand für die USA und einigen hochentwickelten nordwesteuropäischen Ländern eine Mortalität von 22,4 bis 29,9/10000 Frauen (96, 97). In Deutschland sterben zur Zeit jährlich etwa 12000 Frauen an einem Krebs der Brustdrüse (85). In Baden-Württemberg betrug der Anteil des Mammakarzinoms an der Karzinomsterblichkeit 22 % (77).

Da das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken mit dem Alter zunimmt, ist der Anstieg der Mortilitätsrate teilweise auf eine erhöhte Lebenserwartung zurückzuführen. Die mittlere Lebenserwartung der Frauen betrug in Deutschland 1855 36,58 Jahre, 1948 67,56

Jahre und 1975 72,5 Jahre (9, 10, 33).

Daneben kommen sicher noch Umweltfaktoren, Lebensgewohnheiten, endokrine und genetische Faktoren in Frage. Viele verschiedene Studien versuchten diesen Einfluß zu objektivieren. Der Erfolg dieser epidemiologischen Untersuchungen lag in der Eruierung mehrerer Risikofaktoren. Das Problem bei der Definition von Bevölkerungsgruppen mit hohem Brustkrebsrisiko liegt darin, daß für fast alle heute bekannten Gefährdungsmerkmale die Erkrankungswahrscheinlichkeit nur um etwa das Zwei- bis Dreifache ansteigt. Außerdem sind viele Risikofaktoren gegenseitig von einander abhängig, so daß sich bei der Kombination nur ein geringer additiver Effekt ergibt (30, 116).

Eine endokrine Dysharmonie wird oft in Zusammenhang mit der Ätiologie des Mammakarzinoms gebracht. Ein endogenes oder exogenes Überangebot bzw. ein Mangel an Gestagenen, Östrogenen bzw. Androgenen soll einen Teilfaktor in der Entstehung des Brustkrebses darstellen (38, 47, 50, 57, 58, 66, 95). Angeblich zeigen Mammakarzinompatientinnen auch nach der Menopause eine andauernde östrogene Aktivität (48, 49).

Mammakarzinompatientinnen sollen infolge einer genetisch determinierten Enzymschwäche eine geringere Fähigkeit besitzen, endogenes oder exogenes Östrogen zu metabolisieren, insbesondere das stark proliferationsanregende Östradiol und Östron. Während Östradiol einen selbstlimitierenden Faktor für die normale Proliferation von östrogenabhängigen Zellen darstellt und nicht zu Neoplasien führen soll, scheint die verlängerte Östronwirkung des Malignomwachstum in der Brustdrüse und dem Endometrium zu induzieren (98). Beim Krankheitsbild der polyzyklischen Ovarien findet man eine dreifach höhere Östronproduktion aus dem Androstenedion als normal und dies wiederum korreliert mit einer höheren Mamma- und Endometriumkarzinominzidenz (98). Frauen mit anovulatorischen Zyklen produzieren nur Östron, und diese alleinige Exposition der Zellen mit Östron könnte ein kausaler Faktor in

der Entwicklung von Brust- oder Gebärmutterkrebs sein (98). Jedoch besteht kein Unterschied des Östron- bzw. Östradiolplasmaspiegels zwischen normalen postmenopausalen Frauen und Frauen mit einem Endometriumkarzinom (83).

Ein verlängerter generativer Zyklus ist ebenfalls charakteristisch für die Mammakarzinompatientinnen (11, 12, 19, 78, 95). Als indirekter Hinweis auf die Rolle der Östrogene bei der Entstehung des Mammakarzinoms könnte die protektive Wirkung der künstlichen Menopause, die wegen gutartiger gynäkologischen Erkrankungen durchgeführt wurden, angesehen werden, da damit der Östrogenspiegel gesenkt wird und eine Proliferationsruhe in der Brust eintritt (31, 47, 50, 58, 69, 76). Wynder (124) vertritt deshalb die Ansicht, daß jeder Faktor, der die ovarielle Funktion herabsetzt, gleichzeitig das Mammakarzinomrisiko senkt.

Die zum Teil durch die Studienergebnisse gefundene Hormonabhängigkeit konnte durch die Auffindung der Steroidhormonrezeptoren bei Mammakarzinompatientinnen verstärkt werden (2, 71, 74, 75, 93).

Die bisherigen Arbeiten konnten keine relevanten Ergebnisse hinsichtlich ovarieller Dysfunktion (95), Zykluslänge, Dysmenorrhoe, Blutungsintensität und Blutungsstärke aufzeichnen (95, 123). Einige Autoren berichten über klinische Hinweise auf eine gestörte Menstrualfunktion bei Mammakarzinompatientinnen (39, 100, 101, 110).

In unserer Arbeit interessieren wir uns vor allem für die Frage, durch welche klinisch erfassbaren Besonderheiten sich das Zyklusgeschehen der Frauen mit einem Mammakarzinom gegenüber dem einer Kontrollgruppe auszeichnet. Gibt es bei der Erhebung der Zyklusanamnese eindeutige Daten, die zum einen auf eine gestörte Ovarialfunktion hinweisen, auf der anderen Seite mit einem erhöhten Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken vergesellschaftet sind? Können Faktoren eruiert werden,

die mit einer Herabsetzung der ovariellen Funktion einhergehen und gleichzeitig einen gewissen Schutz vor einer Brustkrebserkrankung bedeuten?

Bei Ovarial- und Endometriumkarzinomen scheinen ebenfalls wie beim Mammakarzinom hormonelle Faktoren in der Ätiologie eine Rolle zu spielen. Der Vergleich in einigen wesentlichen Punkten mit zwei anderen gleichzeitig in der Universitätsklinik Tübingen gelaufenen Studien über Ovarial- bzw. Endometriumkarzinome (64, 139), bei denen das Krankengut hinsichtlich regionaler Herkunft und Zeitraum der Diagnosestellung unserer Mammakarzinomgruppe weitgehend entsprach, bietet in der Diskussion die Möglichkeit, anhand der Zyklusdaten die These einer endokrinen Dysfunktion als gemeinsame Ursache dieser drei häufigen Karzinomerkrankungen der Frau zu überprüfen.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Gewinnung und Auswertung der Daten

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Untersuchung an einer ausgewählten Gruppe von Patientinnen mit einem malignen Neoplasma der Mamma (Karzinomgruppe) und einer gleichgroßen Gruppe von Patientinnen, die im gleichen Zeitraum (von 1967 - 1977) in der Universitätsfrauenklinik über die gynäkologische Ambulanz mit nicht malignen Erkrankungen aufgenommen wurden.

Es wurden nur die Fälle in die Studie aufgenommen, die in der Klinik diagnostiziert, anschließend zum ersten Mal therapiert und auch in der Folgezeit unter der Kontrolle der Universitätsfrauenklinik standen. Die Krankenjournale von Patientinnen, die zuerst in einem auswärtigen Krankenhaus operiert worden waren und dann zur weiteren Therapie in die hiesige Klinik überwiesen wurden, sind nicht indie Studie aufgenommen worden.

Die anamnestischen Angaben über den Zyklusablauf mußten in mindestens 4 von 6 möglichen Punkten (Menarche, Zyklusdauer, Blutungsdauer, Blutungsstärke, Dysmenorrhoe, Menopause) ersichtlich sein; die Vollständigkeit konnte nicht gefordert werden, weil dann zu viele Krankenblätter von der Studie hätten ausgeschlossen werden müssen.

Die Angaben in den Krankenjournalen wurden auf einen standartisierten Erhebungsbogen (siehe Anhang) übernommen, die ausgefüllten Bögen auf Lochkarten übertragen und im Institut für Medizinische Dokumentation (kom. Leiter Prof. Dr. med. Koslowski) maschinell auf der Anlage IBM 370/138 ausgewertet.

Durch diese Art der Erfassung von einzelnen Daten wurde die statistische Auswertung vereinfacht, jedoch gingen auch gleich-

zeitig Informationen verloren, da für jede Fragestellung nur eine begrenzte Anzahl vorformulierter Antworten möglich waren und diese nicht jede der sehr zahlreichen Varianten der Angaben in den Krankenblättern abdecken konnten. Die Erfassung der Daten in den Krankenjournalen wurde aber so breit wie möglich angelegt, um alle verfügbaren Informationen einzubeziehen.

Herr Prof. Dietz vom Institut für medizinische Biometrie (Direktor Prof. Dr. K. Dietz) und Frau Dipl. Inform. Med. Pietsch sowie Herr Eichenseher von der Abteilung für medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung übernahmen die Beratung bei der Planung der Erhebungsbögen und der statistischen Auswertung.

Kontingenztafeln wurden mit dem Binominal-Test oder gegebenenfalls mit dem chi-Quatrat-Test nach Mc-Nemar auf Signifikanz untersucht, Mittelwerte mit dem paarigen t-Test , wobei für die Irrtumswahrscheinlichkeit das 5-%-Niveau angenommen wurde.

2.1.1. Beschreibung der Kontrollgruppe

Die Vergleichsgruppe setzte sich aus Frauen zusammen, die in den gleichen Jahren (von 1967 - 1977) die Poliklinik der Universitätsfrauenklinik Tübingen mit verschiedenen gynäkologischen Erkrankungen aufsuchten. Anhand der gynäkologischen Journalhauptbücher wurden die Frauen des Vergleichskollektivs hinsichtlich der Diagnose- und Therapieart ausgewählt.
Ausschlußkriterien waren:
a) ein Karzinom in der Krankengeschichte
b) unvollständige gynäkologische Anamnese

Die Zusammensetzung der Kontrollgruppe ersieht man aus Tab. 1.

Tab. 1 Zusammensetzung der Kontrollgruppe

	Anzahl	Prozent
kein Karzinom, konservative Behandlung (z.B. entzündliche Erkrankungen, Aufnahme zur gyn. Diagnostik bzw. zur Beobachtung)	23	8,4
Kein Karzinom, operative Behandlung (Plastik-OP, Total-OP. Abrasionen aus versch. gyn. Indikationen	120	43,6
Hysterektomie wegen Myom	62	22,5
Hysterektomie wegen Descensus	70	25,5
Gesamtzahl	275	100,0

Um möglichst sichere Aussagen im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit machen zu können, wäre es wünschenswert gesunde Frauen oder wenigstens solche mit nicht gynäkologischen Erkrankungen auszuwählen. Solche Kollektive standen aber im Rahmen von Krankenblattauswertungen nicht zur Verfügung.
Um jedoch die Qualität der statistischen Aussagen über die beiden zu vergleichenden Gruppen zu verbessern, wurden die Patientinnen der Karzinomgruppe und die Frauen der Kontrollgruppe hinsichtlich Diagnosejahr und Alter bei der Diagnose gemacht. Wie aus Tab. 2 ersichtlich, stimmte die Kontrollgruppe in 97,5 % um nicht mehr als $\pm$ 2 Jahre bezüglich der Auswahlkriterien überein. In 7 Fällen mußte der Bereich auf $\pm$ 4 Jahre erweitert werden.

Die Datenerhebung erfolgte entsprechend der Karzinomgruppe mit Hilfe des standartisierten Fragebogens (siehe Anhang).

Tab. 2 Übereinstimmung Karzinom/Kontrollgruppe (Alter bei Diagnose und Diagnosejahr)

Übereinstimmung in beiden Kriterien	Anzahl	Prozent
genaue Übereinstimmung	216	78,6
Abweichung ± 1 Jahr	42	15,2
Abweichung ± 2 Jahre	10	3,7
Abweichung ± 4 Jahre	7	2,5
	275	100,0

2.2. Verwendete Definitionen

2.2.1. Primärzyklus

Bei Kepp-Staemmler (52) wird der Begriff "Primärzyklus" definiert, als der der Menarche in den nächsten 2 - 3 Jahren folgende Zyklus. In unserer Arbeit wurde sofern sich in den Krankenblättern keine Hinweise auf Änderungen hinsichtlich Zyklusdauer, Blutungsdauer und Intensität fanden, die entsprechenden Angaben als "Primärzyklus" bewertet. Abweichend von der obengenannten Definition Kepp-Staemmlers wurde dabei unterstellt, daß sich diese Angaben nicht nur auf die der Menarche folgenden 2 - 3 Jahre bezieht, sondern einen größeren Zeitraum umschließen.

2.2.2. Begriffe und Definitionen des Zyklusgeschehens

Zur Beschreibung des Zyklusablaufes wurden von uns in Anlehnung an Pschyrembel (86) und Hammerstein (43) folgende Begriffe verwendet:

a) Rhythmus

durchschnittlicher Normwert	28 Tage
noch physiologischer Bereich	25 - 31 Tage
Oligomenorrhoe	mehr als 31 Tage
Polymenorrhoe	weniger als 25 Tage

b) Blutungsdauer

durchschnittlicher Normwert	3-5 Tage
Menorrhagie	mehr als 6 Tage
Brachymenorrhoe	weniger als 3 Tage

c) Blutungsstärke

Eumenorrhoe	3-4 Binden/Tag	= normale Blutung
Hypomenorrhoe	2 Binden/Tag	= schwache Blutung
Hypermenorrhoe	mehr als 5 Binden/Tag	= starke Blutung

d) Primäre Amenorrhoe

In der Literatur finden sich folgende Definitionen des Begriffes "primäre Amenorrhoe":

- spontaner Eintritt der Regelblutung erst nach Vollendung des 18. Lebensjahres (86)
- Ausbleiben spontaner Blutungen bis zum 18. Lebensjahr bei normalen Wachstums- und Entwicklungsverhältnissen (43)
- keine spontane Blutung bis zum Alter von 16 Jahren bei fehlenden Zeichen der Pubertät (48)

Da genaue Angaben über den Entwicklungs- bzw. Reifegrad der Patientinnen, die eine Menarche im Alter von 18 Jahren und darüber angegeben hatten aus den Krankenunterlagen nicht zu entnehmen waren, wurde in der vorliegenden Untersuchung bei Eintritt der Menarche im Alter von 18 Jahren und darüber eine primäre Amenorrhoe angenommen.

e) Klimakterische Blutungsstörungen bzw. Blutungen in der Menopause

In Anlehnung an die von Kepp-Staemmler (52) angegebenen Zeiträume wurden Angaben über Zyklusveränderungen im Zeitraum von 5 Jahren vor und nach der Menopause als klimakterische Blutungsstörungen bewerter. Blutungen im Zeitraum von mehr als 5 Jahren nach Eintritt der Menopause wurden als Postmenopausenblutung in die Erhebungsbögen aufgenommen.

2.2.3. Stadieneinteilung

Für die Prognose und Therapie ist es bedeutsam, in welchem Ausbreitungsstadium sich ein Tumor zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns befindet. Die Schwierigkeiten eine einheitliche Terminologie zu schaffen zeigte sich auch in unserer Studie. Während in den älteren Jahrgängen die Einteilung nach Steinthal vorherrschte, kam bei den jüngeren Jahrgängen das TNM-Schema zur Anwendung.
In unserer Untersuchung wurde das TNM-Schema anhand folgender Tumorformel an die Steinthal'sche Stadieneinteilung angeglichen (113):

TNM	Steinthal
$T_{i.s.}$ (Ca in situ)	0
$T_{1-2}N_0M_0$	1
$T_{1-2}N_1M_0$	2
$T_{1-2}N_{2-3}M_0$	3
$T_{3-4}N_{0-3}M_0$	
$T_{1-4}N_{0-3}M_1$	
$T_0 \quad M_1$	4
$T_4 \quad N_{0-3}M_0$	

2.2.4. Berechnung des Übergewichtes

Den Gewichtsberechnungen wurden die modifizierte Formel nach Broca zugrunde gelegt (40).

Körpergröße in cm - 100 = Sollgewicht
Sollgewicht - 15% = Idealgewicht (Frauen)

Als Berechnungsgrundlage dienten die bei der Aufnahmeuntersuchung gemachten Angaben aus den Krankenblättern. Angaben über Gewichtsverluste in den 6 Monaten vor der Diagnosestellung wurden zum Aufnahmegewicht addiert. Das Über- bzw. Untergewicht einer Patientin ergab sich als Abweichung in Prozent von ihrem tatsächlichen Gewicht und dem für ihre Größe errechneten Idealgewicht. Abweichungen vom Idealgewicht nach unten über 1 % wurden als Untergewicht, solche nach oben bis zu 20 % noch als Normalgewicht gedeutet.

3. ERGEBNISSE

3.1. Nebenbefunde

3.1.1. Stadieneinteilung

Bei 264 Patientinnen war aus der Krankengeschichte der histologische Typ und die Stadienteinteilung ersichtlich. Bei 11 operierten Frauen lag die Histologie und die Stadieneinteilung nicht vor. Zum Punkt Stadieneinteilung siehe Definition 2.2.3.

Tab. 3 Stadieneinteilung

Stadium	Anzahl der Patientinnen	
	absolut	in Prozent
0	2	0,8
1	92	34,8
2	70	26,5
3	82	31,0
4	18	6,8
	264	100,0

Rund ein Drittel der Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wie aus Tabelle 3 ersichtlich in den fortgeschrittenen Stadien 3 und 4. Bei 35,6 % (Stadium 0 und 1) lag bei Behandlungsbeginn noch kein Lymphknotenbefall vor.

3.1.2. Histologie

Die Verteilung der diagnostizierten Karzinome nach dem histologischen Typ ist aus Tabelle 4 zu ersehen. Am häufigsten wurden

die beiden undifferenzierten Karzinomtypen (Carcinoma scirrhosum und Carcinoma simplex) bei jeweils rund einem Drittel der Patientinnen diagnostiziert.

Tab. 4 Histologie

Histologischer Typ	Anzahl der Patientinnen	
	absolut	Prozent
Carcinoma scirrhosum	99	37,5
Carcinoma simplex	89	33,7
Carcinoma medullare	6	2,3
Carcinoma adenomatosum	48	18,2
Sondertypen (Ca cribrosum, Ca gelatinosum Plattenepithel-Ca, Paget-Ca)	22	8,3
	264	100,0

3.1.3. Anamnese

3.1.3.1. Alter bei Diagnose

Das Alter der Mammakarzinompatientinnen schwankte zwischen 26 und 83 Jahren. 44 Frauen (16,0 %) waren vierzig und jünger, 85 (30,9 %) Frauen zwischen 41 und 50 Jahren, 63 (22,9 %) zwischen 51 und 60 Jahren und 83 (30,2 %) Karzinompatientinnen waren bei Stellung der Diagnose älter als 61 Jahre. Die genaue Altersverteilung ist aus Abb. 1 ersichtlich. Sie zeigt ein bimodales Bild, das heißt, man erkennt zwei Altersgipfel, einmal in der Gruppe 46 - 50 Jahre und einmal bei den 61 - 65jährigen.
In der vorliegenden Untersuchung lag das statistische Durchschnittsalter der Patientinnen bei 52,9 Jahren (Std. 12,4).

Das Durchschnittsalter der Patientinnen der Kontrollgruppe betrug ebenfalls 52,9 Jahre (Std 12,6). Diese Übereinstimmung ist durch das Auswahlverfahren bedingt (s.2.1.1.).

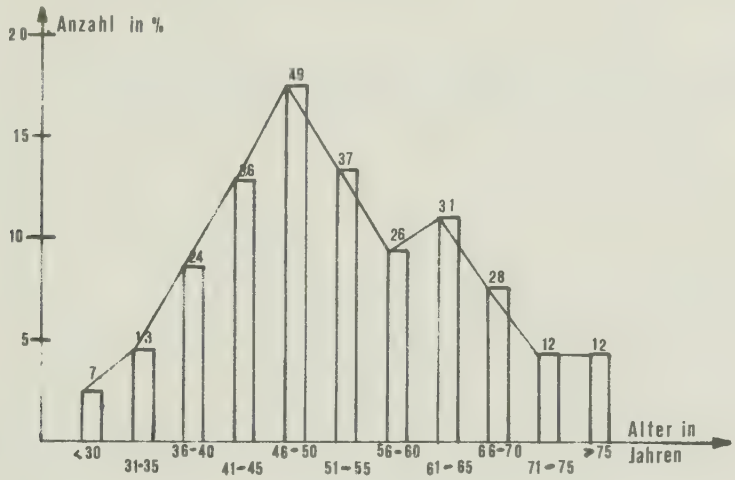


Abb. 1 Alter bei Diagnose (Karzinom)

3.1.3.2. Nationalität

Tab. 5 Nationalität

Geburtsland	Karzinom n	Karzinom %	Kontrolle n	Kontrolle %
BRD,OE,Ch	242	92,0	253	92,0
Skandinavien	2	0,8	0	0
FR,GB,Benelux	2	0,8	0	0
SP,Port,It,GR	4	1,5	6	2,2
Jugoslawien	2	0,8	11	4,0
Türkei	1	0,3	1	0,3
Tschech.,Polen	1	0,3	2	0,7
Sonstige	5	1,9	2	0,7
Gesamtzahl	259	100,0	275	100,0
Keine Angaben	16		0	

Sowohl die Karzinompatientinnen als auch die Frauen der Kontrollgruppe zeigten hinsichtlich ihrer Herkunft (Geburtsort) weitgehende Übereinstimmung. In beiden Gruppen kamen 92 % der Frauen aus der BRD, der Schweiz oder aus Österreich. Etwas aus dem Rahmen fiel nur die höhere Frequenz der jugoslawischen Frauen in der Kontrollgruppe Die vollständige Aufteilung ist aus Tab. 5 ersichtlich.

3.1.3.3. Familienstand

Aus der Tab. 6 gehe hervor,daß bei 17 Patientinnen der Karzinomgruppe aus den Krankenunterlagen keine Angaben zum Familienstand ersichtlich waren.
Bei den Karzinompatientinnen waren 91,5 % mindestens einmal verheiratet, bei der Kontrollgruppe 92,7 %. Betrachtet man die Frauen, die ledig und Virgo waren, so fällt auf, daß bei den Brustkrebspatientinnen 2,7 % zu dieser Gruppe gehörten, während es bei der Kontrollgruppe nur 0,4 % waren. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Tab. 6 Familienstand

Familienstand	Karzinom n	Karzinom %	Kontrolle n	Kontrolle %
verh., zus. Leb.	170	65,9	200	72,7
verh., getr. leb.	6	2,3	1	0,4
geschieden	11	4,3	7	2,6
verwitwet	49	19,0	17	17,1
Virgo led.	7	2,7	1	0,4
deflor., led.	15	5,8	19	6,9
insgesamt	258	100,0	275	100,0
keine Angaben	17		0	

3.1.3.4. Beziehung zu anderen Erkrankungen

3.1.3.4.1. Bluthochdruck

Die Einteilung der Patientinnen in die Gruppe normo- und hyperton erfolgte anhand des bei der Aufnahmeuntersuchung erhobenen Blutdruckes (Hypertension: gemessener Blutdruck überschreitet den Grenzwert von 160/95 mm Hg oder anamnestische Angaben über die Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten). Die Ergebnisse sind aus Tab. 7 ersichtlich:

Tab. 7 Bluthochdruck

	Karzinom		Kontrolle	
	n	%	n	%
normoton	185	67,3	169	61,5
Blutdruck erhöht	37	13,4	62	22,5
med. behandelt	53	19,3	44	16,0
insges. hyperton	90	32,7	106	38,5
Summe	275	100,0	275	100,0

Eine Hypertension wurde also bei 32,7 % der Karzinompatientinnen und 38,5 der Frauen des Kontrollkollektivs gefunden. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,02$).

3.1.3.4.2. Diabetes mellitus

In der Karzinomgruppe berichteten 14 Patientinnen (5,1 %) und in der Kontrollgruppe 20 Patientinnen (7,3 %) in der Anamnese von einem bekannten Diabetes mellitus (s. Tab. 8). Es ergab sich keine statistische Signifikanz.

Tab. 8 Diabetes mellitus

	Karzinom		Kontrolle	
	n	%	n	%
Diabetes mellitus nicht bekannt	261	94,9	255	92,7
Diabetes mellitus bekannt	14	5,1	20	7,3
insgesamt	275	100,0	275	100,0

3.1.3.4.3. Übergewicht

Zur Berechnung des Übergewichtes sei auf Punkt 2.2.4. verwiesen.

Die Verteilung in einzelne Gewichtsklassen ist aus Tab. 9 zu ersehen und in Abb. 2 graphisch dargestellt.
In beiden Gruppen waren aus den Krankenunterlagen bei zehn Patientinnen die Position Größe und Gewicht nicht ersichtlich. 10,9 % der Karzinompatientinnen und nur 3,8 % der Frauen aus der Kontrollgruppe lagen unter ihrem Idealgewicht (Untergewicht). Auch in der Gruppe der normalgewichtigen Patientinnen waren die Frauen der Karzinomgruppe deutlich häufiger vertreten (35,5 % versus 27,2 %).

Tab. 9 Abweichung vom Idealgewicht in Prozent

Bezeichnung	Gew.-klasse	Karzinom n	Karzinom %	Kontrolle n	Kontrolle %
Untergewicht	1	29	10,9	10	3,8
Normalgewicht	2	94	35,5	72	27,2
Übergewicht I (1-20 % üb. 2)	3	86	32,5	100	37,7
Übergewicht II (21-40 % üb.2)	4	32	12,1	57	21,5
Übergewicht III (> 40 % üb.2)	5	24	9,0	26	9,8
insgesamt		265	100,0	265	100,0
keine Angaben		10		10	
		275		275	

Adipös (Abweichung vom Idealgewicht größer als 20 %) waren in der Karzinomgruppe 142 (53,6 %) und in der Kontrollgruppe 183 (69,1 %) der Frauen. Vor allen Dingen in der Gewichtsklasse 4 mit einem Übergewicht von 21 % - 40 % über dem Normalgewicht überwogen die Frauen des Kontrollkollektives (Abb. 2).

Der Unterschied der Gewichtsklassen 1 und 2 im Vergleich zu den Klassen 3 bis 5 ist statistisch signifikant ($p = 0,02$).

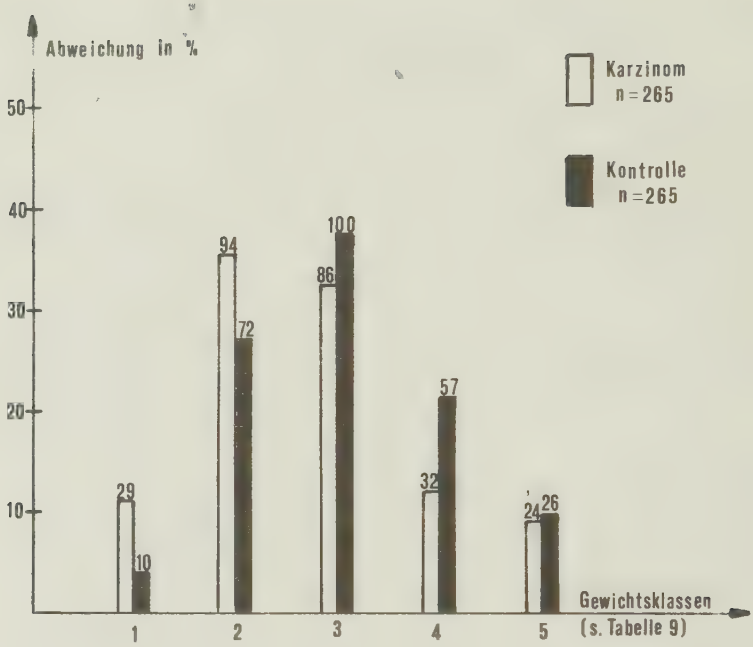


Abb. 2 Abweichung vom Idealgewicht in Prozent

3.1.3.4.4. Benigne Mammaerkrankungen

Von 76 (27,6 %) der Brustkrebspatientinnen und 14 (5,1 %) Frauen der Kontrollgruppe ließen die Krankengeschichten eine gutartige Erkrankung der Brust (Mastopathia fibrocystica, durchgemachte Mastitis, Fibroadenome) in der Anamnese erkennen (s. Tab. 10).
Statistisch war dieses Ergebnis signifikant (p = 0,01).

3.1.3.4.5. Erkrankungen der Adnexe

Eine Adnexitis fand sich in der Anamnese von 5 (1,8 %) Karzinompatientinnen und 6 (2,1 %) der Kontrollpatientinnen. Eine cystische Vorerkrankung gaben 2 (0,7 %) Frauen mit Neoplasma und 5 (1,8 %) Frauen des Vergleichkollektivs an. Statistisch ergab sich kein signifikanter Unterschied.

3.1.3.4.6. Hirsuitismus

Dieser Befund wurde vom behandelnden Arzt einmal in der Karzinomgruppe und zweimal in der Kontrollgruppe erhoben.

Tab. 10 Benigne gynäkologische Erkrankungen

	Karzinom (n = 275)		Kontrolle (n = 275)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Benigne Mammaerkrankung	76	27,6	14	5,1
Adnexitis	5	1,8	6	2,1
Zystische Ovarerkrankung	2	0,7	5	1,8
Hirsuitismus	1	0,4	2	0,7

3.1.3.7. Lebererkrankungen

Bei 16 (5,8 %) der Karzinompatientinnen und 23 (8,4 %) der Frauen der Kontrollgruppe fand sich anamnestisch in den Krankenblättern eine Erkrankung der Leber (Fettleber, Lebercirrhose, Hepatitis). Statistisch ergab sich kein signifikanter Unterschied.

3.1.3.5. Hormonbehandlung

In beiden Gruppen wurde die gleiche Anzahl der Frauen, nämlich 34, im Laufe ihres Lebens mit Hormonen behandelt. Auch hinsichtlich der Art der verwendeten Hormone konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tab. 11).

Tab. 11 Hormonbehandlung

Art	Karzinom n	Karzinom %	Kontrolle n	Kontrolle %
Kontrazeptiva	21	7,8	21	8,0
Östrogene	11	4,1	8	3,1
Androgene	1	0,4	5	1,9
keine Hormone	236	87,7	227	87,0
insgesamt	269	100,0	261	100,0
keine Angaben	6		14	
	275		275	

3.1.3.6. Familienanamnese

3.1.3.6.1. Karzinome der weiblichen Familie

Die Aufschlüsselung der Angaben zur Familienanamnese ist aus Tab. 12 ersichtlich.

Tab. 12 Familienanamnese

Karzinomart	Kein Ca in der Familie		Erkrankung der Mutter, Schwester, Großmutter (Komb. möglich)			Gesamt	
	n	%	n	%	p	n	%
Mamma-Ca							
Ca-Gruppe	242	88,6	31	11,4	<0,01	273	100
Ko-Gruppe	262	96,0	11	4,0		273	100
Ovar-Ca							
Ca-Gruppe	270	98,1	3	1,1	n.s.	273	100
Ko-Gruppe	270	99,3	2	0,7		272	100
Uterus-Ca							
Ca-Gruppe	271	99,3	2	0,7	n.s.	273	100
Ko-Gruppe	271	99,3	2	0,7		273	100
anderes Ca							
Ca-Gruppe	239	87,5	34	12,5	n.s.	273	100
Ko-Gruppe	248	90,8	25	9,2		273	100
Ca der übr. Familie							
Ca-Gruppe	205	75,1	68	24,9	<0,01	273	100
Ko-Gruppe	233	86,0	38	14,0		271	100

3.1.3.6.1.1. Mammakarzinom

Aus Tab. 12 geht hervor, daß in der Familienanamnese von Mammakarzinompatientinnen in 31 (11,4 %) Fällen mindestens ein weibliches Mitglied der Familie an einem malignen Tumor der Mamma erkrankte. Demgegenüber stehen in der Kontrollgruppe nur 11 (4 %) Erkrankungen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,01).
Über ein Mammakarzinom der Mutter berichteten 16 (5,8 %) der Krebspatientinnen und 9 (3,3 %) Frauen der Kontrollgruppe. Nimmt man die Schwestern von Patientinnen der Karzinomgruppe so erkennt man die gleiche Tendenz. Die Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant. (s. Tab. 13).

Tab. 13 Mammakarzinom in der Familie

Mamma-Ca bei	Karzinom		Kontrolle	
	n	%	n	%
Mutter	15	5,4	9	3,3
Schwester	10	3,7	2	0,7
Großmutter	4	1,5	0	
Mutter u. Großm.	1	0,4	0	
Großm. u. Schw.	1	0,4	0	
kein Ca	242	88,6	262	96,0
insgesamt	273	100,0	273	100,0
keine Angaben	2		2	

3.1.3.6.1.2. Ovarial- und Endometriumkarzinom

Wie aus Tab. 12 ersichtlich, ergab sich keine Häufung dieser Erkrankungen in der Familienanamnese für eine unserer Gruppe.

3.1.3.6.1.3. Andere Malignome

Andere Karzinome innerhalb der weiblichen Mitglieder einer Familie traten in der Karzinomgruppe 34 (12,5 %) und in der Kontrollgruppe 25 mal (9,1 %) auf. Es ergab sich keine statistische Signifikanz. Die unklare Angabe "Unterleibskrebs" (Ovarial? Endometrium? Cervix? Vulva?) machten 3 Frauen in der Karzinom- und 5 Frauen in der Vergleichsgruppe.

3.1.3.6.2. Karzinome der übrigen Familie

Aus den Krankenunterlagen ergab sich, daß innerhalb der übrigen Familienmitglieder der Patientinnen mit einem Mammakarzinom eine signifikant höhere Rate an bösartigen Erkrankungen vorlag. Von der Karzinomgruppe wurden innerhalb der Familie von 68 (24,9 %) Karzinomerkrankungen berichtet, in der Kontrollgruppe wurde diese Angabe 39 (14,0 %) mal gemacht ($p = < 0,01$).

3.1.3.7. Syncarcinogenese

Über das Auftreten verschiedener, von einander unabhängig entstandener Geschwülste berichteten insgesamt 9 Patientinnen der Karzinomgruppe (3,2 %).
In einem Fall wurden bei einer Frau insgesamt 3 verschiedene Tumore beobachtet (Mamma solid, Adeno-Ca des Uterus, seröses cyst-Adeno-Ca des Ovars). Folgende Kombinationen mit Mammakarzinomen waren aus den Unterlagen noch ersichtlich:

2 mal Uteruskarzinom
2 mal Ovarialkarzinom
2 mal Dickdarmkarzinom
1 mal Rektumkarzinom
1 mal Magenkarzinom

3.2. Hauptbefunde

3.2.1. Menarche

Die Angaben zum Menarchenalter sind in Tab. 14 ersichtlich.

Tab. 14 Menarchenalter

Menarchenalter	Karzinom n	Karzinom %	Kontrolle n	Kontrolle %
10	1	0,4	2	0,7
11	7	2,6	10	3,8
12	34	12,9	34	12,8
13	53	20,1	46	17,4
14	66	25,0	61	22,9
15	46	17,4	33	12,5
16	31	11,7	48	18,0
17	15	5,7	15	5,6
18	8	3,0	12	4,5
19	2	0,8	2	0,7
20	1	0,4	3	1,1
insgesamt	264	100,0	266	100,0
keine Angaben	11		9	
	275		275	

Das mittlere Menarchenalter berechnete sich in unserer Arbeit für die Karzinomgruppe mit 14,2 Jahren (STD 1,7) und für die Kontrollgruppe mit 14,4 Jahren (STD 1,9). Im T-Test für gepaarte Daten ergab sich keine statistische Signifikanz. Übereinstimmend wurde in beiden Gruppen am häufigsten als Me-

narchenalter das 14. Lebensjahr angegeben. 207 (78,4 %) der Patientinnen mit Brustkrebs hatten ihre erste Menstruation im Alter unter 16 Jahren gegenüber 186 (69,9 %) der Frauen in der Vergleichsgruppe. Auch dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. In Abb. 3 sind die Ergebnisse zum Punkt Menarchenalter noch einmal graphisch dargestellt, wobei die Altersangaben in 4 Gruppen zusammengefaßt sind. Ein signifikanter Unterschied zwischen Karzinom- und Kontrollgruppe in den einzelnen Altersgruppen ergibt sich nicht.

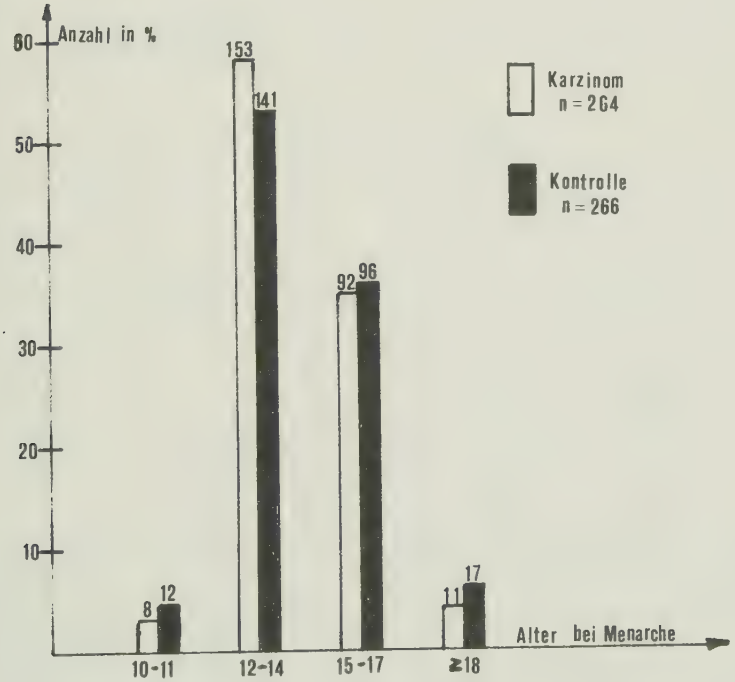


Abb. 3 Menarchenalter

3.2.2. Primäre Amenorrhoe

Nimmt man die unserer Arbeit zugrunde liegende Definition (s. 2.2.2.), so berichten in der Karzinomgruppe 11 (4,2 %) Frauen und in der Kontrollgruppe 17 (6,4 %) Frauen über eine primäre Amenorrhoe. Der Unterschied war nicht signifikant.

In beiden Untersuchungsgruppen wurde in keinem Fall anamnestisch eine primäre Amenorrhoe angegeben.

3.2.3. Primärzyklus

3.2.3.1. Zykluslänge in Tagen

Eine Zykluslänge von 25 - 31 Tagen gaben 89,4 % der Frauen mit einem Neoplasma und 88,4 % der Frauen aus dem Kontrollkollektiv an.
Über eine Polymenorrhoe (Zykluslänge weniger als 25 Tage) berichteten 6,2 % der Karzinompatientinnen und 6,9 % der Frauen aus der Kontrollgruppe.
Eine Oligomenorrhoe (Zykluslänge von mehr als 31 Tagen) wurde von 12 (4,4 %) Patientinnen aus der Karzinomgruppe und 13 (4,7 %) Frauen aus der Kontrollgruppe angegeben. Die Ergebnisse sind in Tab. 15 aufgeschlüsselt. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Tab. 15 Zykluslänge in Tagen

Tage	Karzinom		Kontrolle	
	n	%	n	%
< 25	17	6,2	19	6,9
25	16	5,8	13	4,7
26	12	4,4	7	2,6
27	6	2,2	10	3,7
28	175	63,9	165	60,3
29	18	6,5	33	12,0
30	15	5,5	14	5,1
31	3	1,1	0	0
	245	89,4	242	88,4
32	1	0,4	1	0,4
> 32	11	4,0	12	4,3
insgesamt	274	100,0	274	100,0
keine Angaben	1		1	
Summe	275		275	

Die durchschnittliche Zykluslänge betrug
in der Karzinomgruppe 28,1 Tage (Std 1,7)
in der Kontrollgruppe 28,0 Tage (Std 3,4).

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Wie aus Tab. 16 ersichtlich, schwankte die Zyklusdauer (Angaben zum Primärzyklus) bei 255 (92,7 %) Karzinompatientinnen und bei 249 (90,5 %) Frauen der Kontrollgruppe um nicht mehr als plus/minus 2 Tage (Code 0, 1, 6, 7).
Über einen unregelmäßigen Zyklus (Code 2, 3, 4, 5, 8) berichteten 20 (7,5 %) Frauen in der Karzinomgruppe und 26 (9,5 %) Frauen der Kontrollgruppe.
Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

3.2.3.2. Blutungsdauer in Tagen

Die Ergebnisse sind im Einzelnen aus Tab. 17 ersichtlich.
71,1 % der Karzinom- und 71,4 % der Frauen aus der Vergleichsgruppe gaben eine Blutungsdauer von 3 - 5 Tagen an. Über eine Bradymenorrhoe berichteten 4 (1,5 %) Frauen der Kontrollgruppe und 1 (0,4 %) Frau in der Karzinomgruppe. Menorrhagien (Blutungsdauer 6 und mehr Tage) wurden in 79 (28,5 %) Fällen in der Karzinomgruppe und 74 (27,1 %) Fällen in der Vergleichsgruppe angegeben.
In beiden Gruppen errechnete sich eine durchschnittliche Blutungsdauer von 5,0 Tagen (Std Ca 1,4 Ko 1,6).

Eine unregelmäßige Blutungsdauer (Code 6, 7, 8, s. Tab. 16) gaben in der Gruppe mit Malignom 3 Frauen (1,1 %) und in der Vergleichsgruppe 4 Frauen (1,5 %) an.
Alle in diesem Abschnitt gezeigten Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

Tab. 16 Zyklusangaben zum Primärzyklus

Code	Zyklusangabe	Karzinom n	Karzinom %	Kontrolle n	Kontrolle %
0	regelmäßig ± 1 Tag	239	86,9	232	84,4
1	regelmäßig ± 2 Tage	14	5,1	13	4,7
2	unregelmäßig, Schwankung bis 1 Wo.	11	4,0	17	6,2
3	unregelmäßig, Schwankung >1 Wo.	5	1,8	7	2,5
4	unregelmäßig, Schwankung 1 Mon.	0	0	1	0,4
5	Angabe "Zyklus unregelmäßig"	3	1,1	1	0,4
6	Zykl. regelm. ± 1 Tag, Blutungsdauer unregelm. ± 2 Tage	2	0,7	4	1,5
7	Zykl. regelm. ± 2 Tage, Blutungsdauer unregelm. >± 2 Tage	0	0	0	0
8	Zyklus unregelm. und Blutungsdauer unregelm. >± 2 Tage	1	0,4	0	0
	insgesamt	275	100	275	100

Tab. 17 Blutungsdauer in Tagen

Tage	Karzinom n	Karzinom %	Karzinom % kum.	Kontrolle n	Kontrolle %	Kontrolle % kum.
2	1	0,4	0,4	4	1,5	1,5
3	37	13,6		29	10,7	
4	85	31,1		74	27,2	
5	72	26,4	71,1	91	33,5	71,4
6	32	11,7		25	9,2	
7	23	8,4		19	6,9	
8	21	7,7		21	7,7	
≥9	2	0,7	28,5	9	3,3	27,1
	273	100	100	272	100	100
k.A.	2			2		
	275			275		

3.2.3.3. Blutungsintensität

Angaben zur Fragestellung Blutungsintensität waren nur in 106 Fällen in der Karzinomgruppe und in 98 Fällen in der Vergleichsgruppe zu erhalten. Die Ergebnisse sind aus Tab. 18 ersichtlich.

Tab. 18 Blutungsintensität

Blutungsint.	Karzinom n	Karzinom %	Kontrolle n	Kontrolle %
schwach	4	3,8	14	14,3
mittel	84	79,2	56	57,1
stark	18	17,0	28	28,6
	106	100,0	98	100,0
keine Angaben	169		177	
insgesamt	275		275	

3.2.3.4. Dysmenorrhoe

Während bei den Karzinompatientinnen bei 213 Frauen Angaben zu diesem Punkt gemacht wurden, war aus den Krankenunterlagen der Kontrollpatientinnen nur in 97 Fällen die anamnestische Frage Dysmenorrhoe ersichtlich (s. Tab. 19). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Tab. 19 Dysmenorrhoe

Dysmenorrhoe	Karzinom n	%	Kontrolle n	%
nein	136	63,9	51	52,6
ja	77	36,1	46	47,4
	213	100,0	97	100,0
keine Ang.	62		178	
insgesamt	275		275	

3.2.4. Durchschnittliche Gesamtzahl der Zyklen je Patientin

Bei der Berechnung der Ovulationszyklen wurden ovarielle "Ruhepausen" berücksichtigt. Von der Zyklusdauer in Jahren (prämenopausale Frauen: Alter bei Diagnose minus Alter bei Menarche, postmenopausale Frauen: Alter bei Menopause minus Alter bei Menarche) wurden anamnestische Angaben wie folgt subtrahiert:

Lebendgeburt mit 10 Monaten
Totgeburt mit 8 Monaten
Fehlgeburt mit 4 Monaten
Aborte mit 3 Monaten
sek. Amenorrhoe mit Anzahl der Monaten.

Nach Umrechnung in Tage wurde das Ergebnis durch die Zykluslänge (Primärzyklus) dividiert.

Bei der Berechnung der abgelaufenen Ovulationszyklen fand sich ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,02$) in der Gruppe der prämenopausalen Frauen. Karzinompatientinnen hatten während ihres Lebens durchschnittlich 16 Ovulationszyklen mehr als ihre

zugepaarten Kontrollfrauen (338,4 gegenüber 322,4).

Für die postmenopausalen Frauen ergab sich ebenfalls eine vermehrte Anzahl Ovulationszyklen in der Karzinomgruppe (425,9 gegenüber 419,9). Statistisch ergab sich jedoch keine Signifikanz. Der Gesamtvergleich Karzinom- zu Kontrollgruppe erbrachte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Die Ergebnisse sind aus Tab. 20 zu ersehen.

Tab. 20 Gesamtzahl der Zyklen

Ca-Gruppe	n	Mittelwert	Std.
prämenopausale Pat. (Menarche - Diagn.Jahr)	109	338,4	87,5
postmenopausale Pat. (Menarche - Menopause)	153	425,9	90,3
		764,3:2	
		= 382,2	
Kontrollgruppe			
prämenopausale Pat.	139	322,4	93,6
postmenopausale Pat.	125	419,9	79,5
		742,3:2	
		= 376,2	

3.2.5. Zusätzliche Zyklusangaben

3.2.5.1. Zyklusänderungen

44 (16 %) der 275 Karzinompatientinnen und 63 (22,9 %) der 275 Patientinnen des Vergleichkollektivs berichteten über eine Änderung des Primärzyklus (entweder Zyklusunregelmäßigkeit, Änderung der Zyklusdauer, der Blutungsdauer oder der Blutungsintensität). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0{,}02$).
Aus Tab. 21 A sind die angegebenen Zyklusänderungen hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung ersichtlich. Die Gesamtzahl der Änderungen ist aufgrund der Tatsache, daß eine Patientin mehrere Zyklusänderungen zu einem Zeitpunkt angeben kann (z.B. Änderung der Zyklus- und der Blutungsdauer), größer als die Anzahl der Frauen aus der Karzinom- bzw. der Kontrollgruppe. Am häufigsten wurden Zyklusunregelmäßigkeiten (34,1 % Ca-, 49,2 % Kontrollgruppe), Verlängerung der Blutungsdauer (27,2 % Ca-, 34,9 % Kontrollgruppe) angegeben.
Die durchschnittliche Zyklusdauer ergab bei den Karzinompatientinnen jetzt 30,7 Tage gegenüber 37,4 Tagen in der Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Blutungsdauer verlängerte sich bei den Krebspatientinnen auf 6,6 Tage, bei den Frauen des Vergleichkollektivs auf 6,7 Tage. Hinsichtlich der zeitlichen Differenz zwischen Diagnosejahr und Zeitpunkt des Auftretens der angegebenen Zyklusänderung sei auf Tab. 21 B verwiesen. Bei 14 (31,8 %) Patientinnen der Karzinomgruppe und 43 (68,3 %) der Frauen des Vergleichkollektivs trat die Zyklusänderung innerhalb eines Zeitraumes von 2 Jahren vor dem Diagnosejahr auf.

Tab. 21A Art und Häufigkeit der Zyklusänderung

	Karzinom (n = 44)		Kontrolle (n = 63)	
	n	%	n	%
Oligomenorrhoe	12	27,2	22	34,9
Polymenorrhoe	2	4,5	7	11,1
Menorrhagie	17	38,7	25	39,6
Bradymenorrhagie	3	6,8	4	6,3
Hypermenorrhoe	5	11,3	8	12,6
Hypomenorrhoe	4	9,1	2	3,1
unregelmäßig	15	34,1	31	49,2

Tab. 21B Zyklusänderung in Bezug auf Diagnosejahr

Jahre	Karzinom		Kontrolle	
	n	%	n	%
≤ 2	14	31,8	43	68,3
3 - 5	7	15,9	7	11,1
> 5	23	52,3	13	20,6
insgesamt	44	100,0	63	100,0

3.2.5.2. Abrasionen in der Prämenopause

In unserer Studie berichten 34 (12,4 %) Patientinnen der Karzinomgruppe über 47 Abrasionen gegenüber 42 (15,3 %) Frauen der Vergleichsgruppe, bei denen 56 Ausschabungen vorgenommen wurden (statistisch signifikant p = 0,01).
Abrasionen nach Fehlgeburten wurden nicht in diesem Punkt aufgenommen.

Tab. 22 Abrasionen

Anzahl	Karzinome	Kontrolle
1	26	31
2	5	8
≥3	3	3
insgesamt	34	42

3.2.5.3. Schmierblutungen

26 (9,4 %) Krebspatientinnen und 35 (12,7 %) Kontrollpersonen gaben dem untersuchenden Arzt Schmierblutungen während ihres Zykluses an. Bei 12 (54,6 %) Karzinompatientinnen mit einer Schmierblutung in der Anamnese und 19 (57,5 %) Frauen des Vergleichkollektivs trat diese Störung ein- oder zweimal auf. Die Angabe"oft" kam in der Karzinomgruppe fünf (22,7 %)-, in der Kontrollgruppe neun (27,4 %) mal vor.
Statistisch war dieses Ergebnis nicht signifikant.

Tab. 23 Schmierblutungen

Anzahl	Karzinom	Kontrolle
1	10	13
2	2	6
=3	5	5
"oft"	5	9
insgesamt	22 (26+)	33 (35++)

+in 4 Fällen keine Angabe über Anzahl
++in 2 Fällen keine Angabe über Anzahl

3.2.5.4. Sekundäre Amenorrhoe

Dieses Ergebnis trat bei 8 Patientinnen der Karzinomgruppe und 9 Grauen des Vergleichkollektives auf. Bezüglich der angegebenen Dauer der Schmierblutung siehe nachfolgende Tabelle.

Tab. 24 Sekundäre Amenorrhoe

Dauer in Jahren	Karzinom	Kontrolle
1	7	7
1 - 2	0	1
2	1	0
insgesamt	8	8+

+in 1 Fall keine Angabe über die Dauer

3.2.6. Schwangerschaften

3.2.6.1. Gravidität

Der Anteil der Nullipara betrug in unserer Karzinomgruppe 54 (19,6 %) von 275 Frauen, während in der Vergleichsgruppe 32 (11,7 %) Frauen (2 Patientinnen gaben keine Angaben) nie gravide waren. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,02$).

Aus Abb. 4 geht hervor, daß auch unter den Frauen, die ein- oder zweimal schwanger waren, die Patientinnen der Karzinomgruppe mehrheitlich vertreten waren, während bei allen übrigen Graviditätsangaben der Anteil der Karzinompatientinnen im Vergleich zu der Kontrollgruppe kleiner ist. In beiden Gruppen waren die Frauen am häufigsten zweimal gravide.

In der Karzinomgruppe wurden von 275 Frauen 587 Schwangerschaften angegeben, in der Kontrollgruppe waren es von 273 Frauen 782 Schwangerschaften. Als Mittelwert errechneten sich für die Karzinomgruppe 2,1 Schwangerschaften (Std 1,8), für die Kontrollgruppe 2,9 Schwangerschaften (Std 1,9). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,01$).

Berichtigt man die beiden Gruppen um den Anteil der Nulliparа, so lauten die Mittelwerte 2,7 Schwangerschaften in der Karzinomgruppe zu 3,3 Schwangerschaften in der Kontrollgruppe.

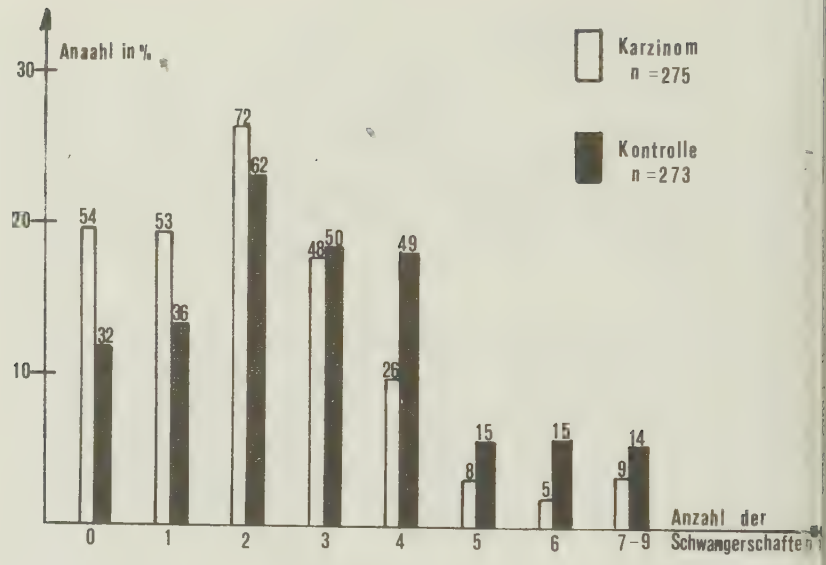
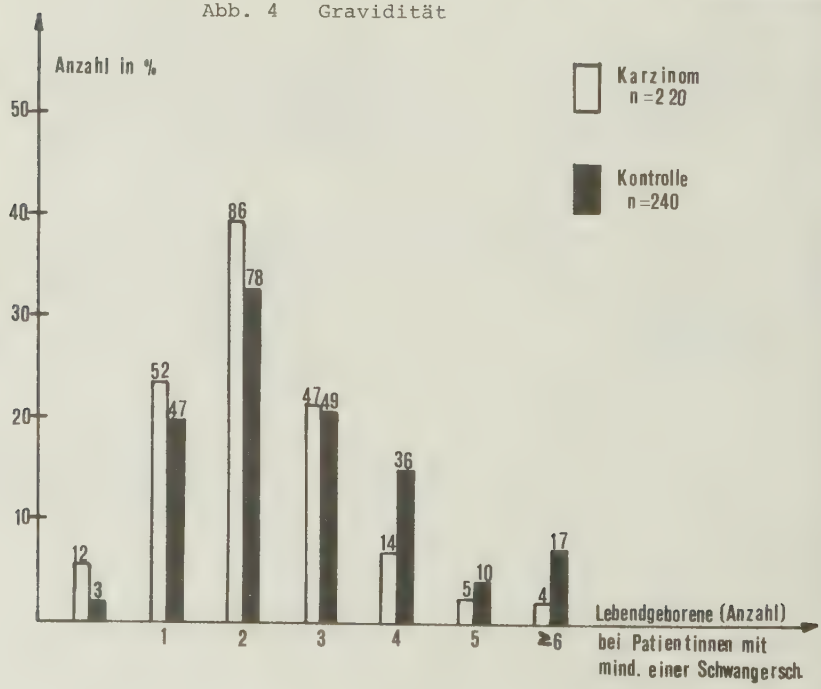


Abb. 4 Gravidität



3.2.6.2. Parität

3.2.6.2.1. Lebendgeburten

Die Verteilung der Lebendgeburten bei Frauen mit mindestens einer Schwangerschaft ist in Abb. 5 graphisch dargestellt.

208 (75,6 %) aller Brustkrebspatientinnen hatten mindestens eine Lebendgeburt, in der Kontrollgruppe waren es 237 (86,8 %) Frauen.
Insgesamt wurden in der Malignomgruppe 472 und in der Vergleichsgruppe 655 Kinder lebend geboren. Als statistischer Mittelwert errechnete sich aus diesen Zahlen in der Karzinomgruppe 2,2 (Std 1,2), in der Kontrollgruppe 2,8 (Std 1,6).

Der Unterschied ist statistisch signifikant (p = 0,02).

Aus den Zahlen 587 Schwangerschaften und 472 Lebendgeburten läßt sich bei der Karzinomgruppe errechnen, daß 115 (19,6 %) der Schwangerschaften nicht zu einem lebend geborenen Kind führten. Bei den Kontrollpatientinnen zeigte sich, daß der Anteil der unvollendeten Schwangerschaften mit 16,2 % (782 Schwangerschaften, 655 Lebendgeburten = 127 unvollendete Schwangerschaften) niedriger ist.

3.2.6.2.2. Totgeburten

In der Karzinomgruppe hatten 9 (4,1 %) von 221 fertilen Frauen Totgeburten, bei der Kontrollgruppe waren es 5 (2,1 %) von 237 Frauen.

3.2.6.2.3. Fehlgeburten

51 fertile Karzinompatientinnen (23,1 %) berichten über insgesamt 80 Fehlgeburten, dagegen waren es bei den Frauen des Vergleichkollektivs 79 (32,8 %), die 106mal ihre Schwanger-

schaft nicht austragen konnten. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.
Die prozentuale Verteilung der Fehlgeburten ist aus Abb. 6 ersichtlich.
Bei den Mammakarzinompatientinnen kamen auf eine Fehlgeburt 5,9 Lebendgeborene, während in der Kontrollgruppe auf ein Fehlgeborenes 6,2 Lebendgeburten registriert wurden

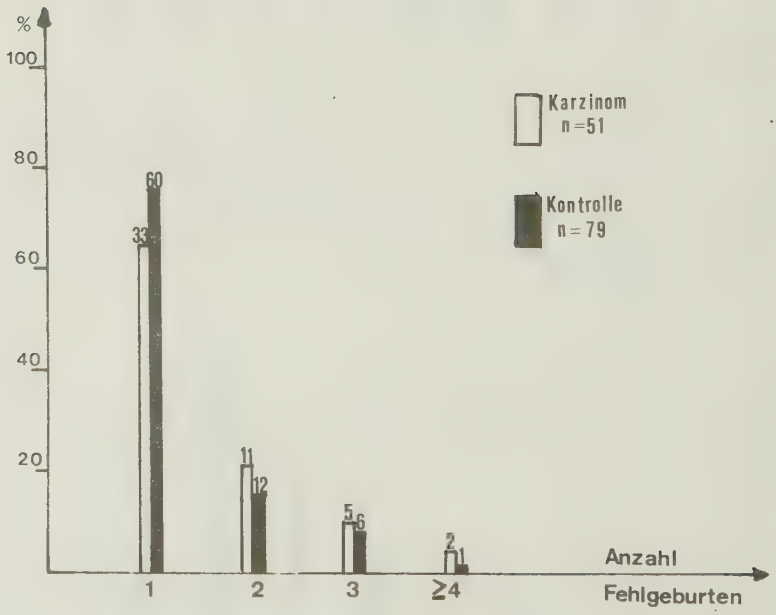


Abb. 6 Prozentuale Verteilung der Fehlgeburt

3.2.6.2.4. Interruptionen

Drei Mammakarzinompatientinnen (1,1 %) hatten 4 Interruptionen, während bei der Kontrollgruppe von 7 Frauen (2,6 %) die Schwangerschaft 13mal abgebrochen wurde.

In Abb. 7 sind die unter dem Punkt 3.2.6. aufgeführten Angaben zum Fertilitätsstatus graphisch dargestellt.

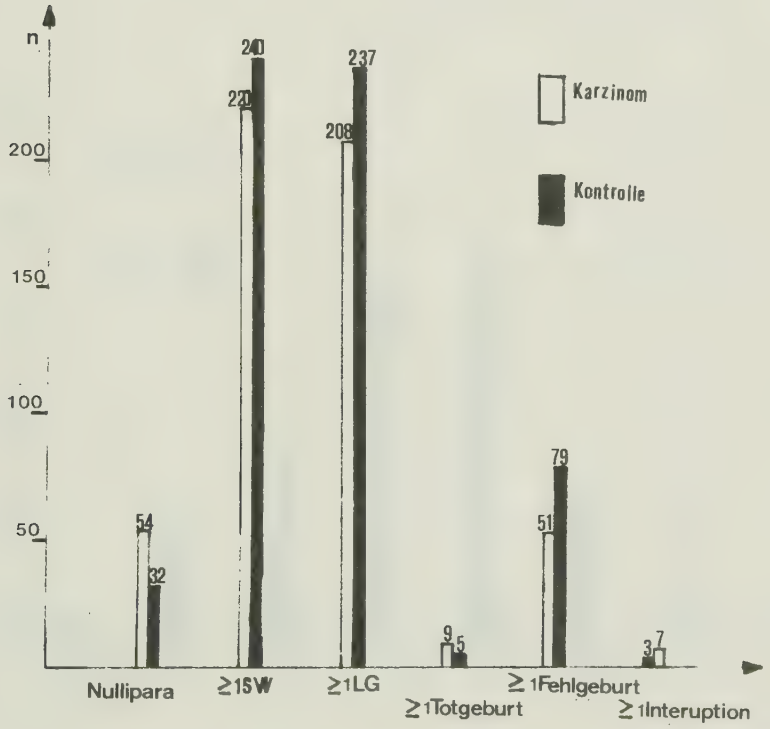


Abb. 7 Fertilitätsstatus

3.2.6.3. Alter bei der ersten Schwangerschaft

Aus Abb. 8 wird ersichtlich, daß 24 % der Mammakarzinompatientinnen erst nach dem 30. Lebensjahr zum ersten Mal schwanger waren gegenüber 15,2 % der Kontrollgruppe (statistisch nicht signifikant). Dagegen waren nur 8,5 % der Krebspatientinnen vor dem 20. Lebensjahr schwanger. Die Vergleichszahl im Vergleichskollektiv betrug 12,4 % (nicht signifikant).
Der Mittelwert für das Alter bei der ersten Schwangerschaft war in der Karzinomgruppe 25,7 Jahre (Std 5,5), in der Kontrollgruppe 24,4 Jahre (Std 5,0). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Abb. 8 Alter bei der 1. Schwangerschaft

3.2.6.4. Alter bei der letzten Schwangerschaft

Von der Karzinomgruppe errechnete sich ein Durchschnittsalter bei der letzten Geburt von 31,2 Jahren (Std 6,0), bei der Kontrollgruppe von 31,9 Jahren (Std 6,4). Statistisch ergab sich im T-Test kein signifikanter Unterschied.
35,4 % der Karzinompatientinnen erlebten ihre letzte Geburt in einem Alter unter 35 Jahren, bei der Kontrollgruppe waren es 43,0 %.
Die nähere prozentuale Verteilung ist in Abb. 9 ersichtlich.

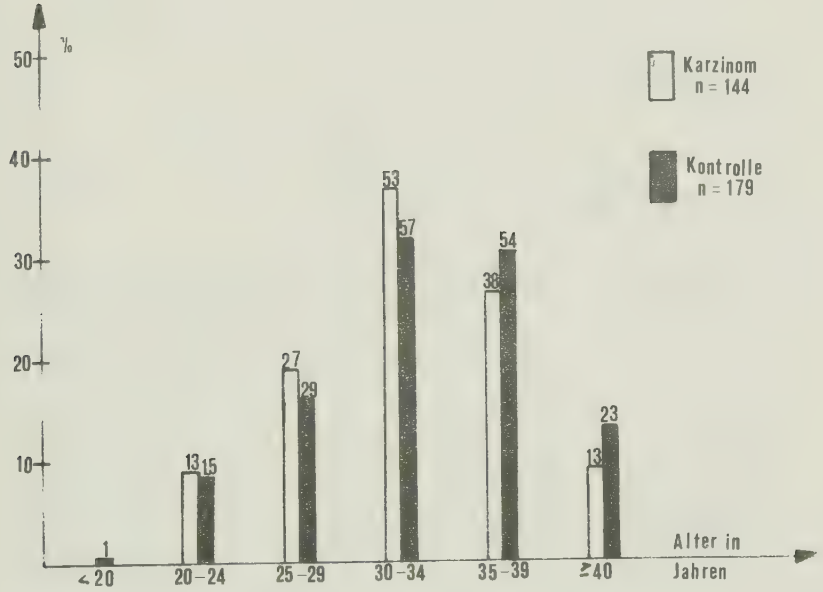


Abb. 9 Alter bei der letzten Schwangerschaft

3.2.6.5. Nullipara und Familienstand

Bei 6 Nullipara in der Karzinomgruppe fehlte die Angabe Familienstand im Krankenblatt. Von den restlichen 48 kinderlosen Frauen waren in der Karzinomgruppe 30 (62,5 %) mindestens einmal verheiratet, in der Kontrollgruppe dagegen 16 (50 %) der Frauen.
Der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant.

Tab. 25 Nullipara und Familienstand

Familienstand	Karzinom n	Karzinom %	Kontrolle n	Kontrolle %
Verheiratet, verwitwet, geschieden	30	62,5	16	50,0
ledig	18	37,5	16	50,0
	48	100,0	32	100,0
keine Angaben	6		0	
insgesamt	54		32	

3.2.7. Menopause

Wie aus Tab. 26 ersichtlich, war bei 157 (56,2 %) Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung "Mammakarzinom" das Zyklusgeschehen abgeschlossen, während es beim Kontrollkollektiv 133 (48,4 %) Frauen waren, die sich bei der Klinikaufnahme in der Postmenopause befanden (signifikant p = 0,02).
Eine spontan eingetretene Menopause gaben 121 (43,8 %) Frauen der Karzinomgruppe bzw. 126 (45,8 %) Frauen der Vergleichsgruppe an (statistisch nicht signifikant).
36 (13,1 %) Karzinompatientinnen berichteten anamnestisch über eine künstlich induzierte Menopause (Operation oder Bestrahlung), in der Vergleichsgruppe betrug der Anteil der induzierten Menopausen 2,6 % (7 Frauen).

Tab. 26 Menopause

	Karzinom		Kontrolle	
	n	%	n	%
Menopause spontan	121	43,1	126	45,8
Menopause induziert	36	13,1	7	2,6
Postmenopause (ges.)	157	56,2	133	48,4
Prämenopause	117	43,8	142	51,6
insgesamt	274	100,0	275	100,0
keine Angaben	1		0	
Summe	275		275	

3.2.7.1. Menopausenalter

Aus Abb. 10 ist die prozentuale Verteilung der Angaben zum Alter beim Eintritt der Menopause ersichtlich. Man erkennt in den Altersstufen 40 und 40 - 44 Jahren eine Häufung in der Karzinomgruppe, die vor allen Dingen der vermehrten Anzahl der künstlich induzierten Menopausen entspricht (siehe Tab. 27). In den am häufigsten genannten Altersgruppen (45 - 49 und 50 - 55 Jahren) überwiegt prozentual die Kontrollgruppe, insbesondere bei spontan eingetretener Menopause.

Tab. 27 Prozentualer Anteil der künstlich induzierten Menopausen in verschiedenen Altersklassen

Altersgruppe	Karzinom		Kontrolle	
	n	%	n	%
40	7	4,5	1	0,8
40 - 44	10	6,4	1	0,8
45 - 49	8	5,1	3	2,3
50 - 54	10	6,4	1	0,8
55	1	0,6	1	0,8
induzierte Menopause	36	23,0	7	5,5
spontane Menopause	121	77,0	126	94,5
postmenopausal	157	100,0	133	100,0

Bei der natürlichen Menopause errechnete sich folgendes Durchschnittsalter beim Eintritt der Menopause:
Karzinomgruppe 48,5 Jahre (Std 5,2)
Kontrollgruppe 49,1 Jahre (Std 4,3)

Bei der künstlichen Menopause ergab sich folgendes Durchschnittsalter beim Eintritt der Menopause:
Karzinomgruppe 44,9 Jahre (Std 5,8)
Kontrollgruppe 46,4 Jahre (Std 6,7)
Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

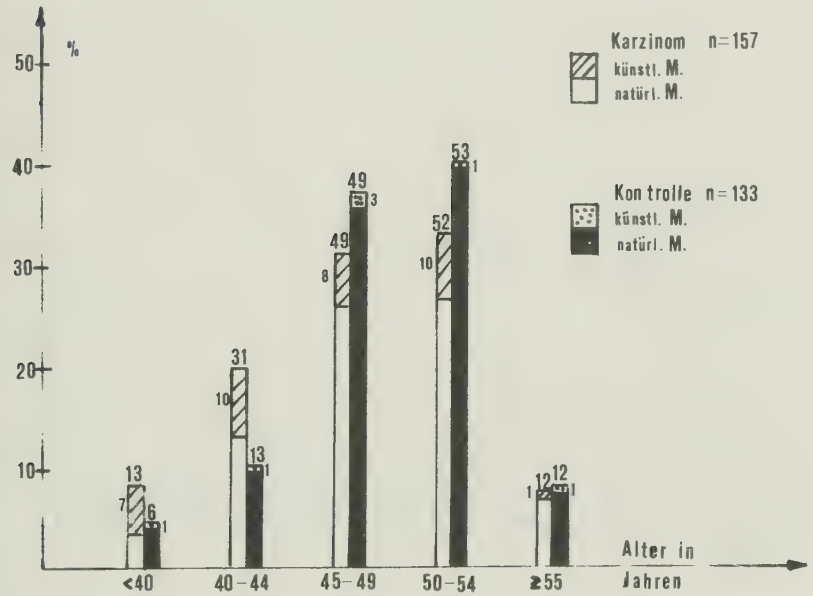


Abb. 10 Menopausenalter

3.2.8. Klimakterische Blutungsstörungen und Blutung in der Menopause

Wie aus Tab. 28 ersichtlich, berichten 29 (18,5 %) der 157 sich in der Postmenopause befindenden Karzinompatientinnen und 34 (25,5 %) Frauen des Kontrollkollektivs über eine klimakterische Blutungsstörung (Def. siehe 2.2.2.e). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Bei 9 (5,7 %) Patientinnen der Karzinomgruppe und 25 (18,7 %) Frauen der Vergleichsgruppe trat eine Postmenopausenblutung auf.

Tab. 28 Klimakterische Blutungsstörungen und Blutung in der Menopause

	Karzinom-Gruppe n = 157		Kontroll-Gruppe n = 133	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Klimakterische Blutungsstörung	29	18,5	34	25,5
Blutung in der Postmenopause	9	5,7	25+	18,7
insgesamt	38	24,2	59	44,3

+ In der Kontrollgruppe befanden sich 20 Patientinnen, die wegen einer Postmenopausenblutung stationär aufgenommen wurden.

4. DISKUSSION

4.1. Anmerkung zu den Krankenjournalen

Die Krankenblätter der Universitäts-Frauenklinik Tübingen bilden die Grundlage für die Statistiken dieser Arbeit. Aus ihnen wurden die Angaben über die Krankengeschichte, den Zyklus, die gynäkologischen und klinischen Untersuchungsbefunde sowie die Daten zur Person der Patientin entnommen. Der histologische Befund war aus dem Untersuchungsbericht des histologischen Labors der Klinik zu entnehmen.
Die Aussagen der Krankenblätter gestatten eine Orientierung über die Patientin, müssen aber auch kritisch gesehen werden. Oft waren es verschiedene Ärzte, welche die Eintragungen gemacht hatten; die Anamnese mit dem internistischen Befund, der gynäkologische Befund, der OP-Bericht, die Epikrise und die histologische Beschreibung konnten von verschiedenen Personen stammen.
Ein Teil der Vorgeschichten war kurz gefaßt und enthielt nicht alle Angaben, die uns interessierten, wie dies insbesondere bei älteren Patientinnen zu bemerken war. Andere Faktoren, wie die subjektive Beurteilung der Zyklusanamnese und ähnliche, teils auf die Patientin, teils auf den untersuchenden Arzt zurückgehend, nicht reproduzierbare Wertungen konnten naturgemäß bei dieser retrospektiven Untersuchung nicht beseitigt werden und nötigten zu großer Zurückhaltung bei der statistischen Auswertung der gewonnenen Daten.

4.2. Stadieneinteilung

Vergleicht man die Ergebnisse unserer Arbeit mit einer vorangehenden Studie über die Mammakarzinompatientinnen der Universitätsfrauenklinik Tübingen, so fällt auf, daß in den Jahren 1943 - 1969 67 % aller Karzinome im Stadium 1 nach Steinthal diagnostiziert wurden (77). In unserem Zeitraum (1967 - 1979) waren es aber nur 35,2 % der Karzinome, bei denen die Diagnose in diesem frühen Stadium gestellt wurde. Die Erklärung liegt sicher auch in der Tatsache begründet, daß in über 40 % der Fälle der vorangehenden Arbeit keine Histologie vorlag, d.h. mit anderen Worten, eine exakte Stadieneinteilung nicht möglich war.
Mausner untersuchte 840 Fälle in den Jahren 1951 - 1964 und fand 40,4 % der Mammakarzinome im Stadium 1 (71).
Bei Spohn (94) waren es sogar 45,4 % von 1284 Mammakarzinomträgerinnen, die im Zeitraum von 1960 - 1978 im Städtischen Klinikum Karlsruhe operiert wurden und kein Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen nachgewiesen werden konnte. Während die Heilungsaussichten (5 Jahre rezidivfreies Überleben) im Stadium 1 noch mit ungefähr 90 % angegeben werden, sinkt sie im Stadium 2 auf 40 - 50 % und verschlechtert sich im Stadium 3 nochmals auf nur 10 % (96). Zwei Drittel unserer Patientinnen wurden aber erst in den späteren Stadien mit Lymphknotenbefall oder Fernmetastasierung erfaßt. Aus diesen Zahlen und dem Wissen, daß immer noch 70 - 80 % aller Mammakarzinome von den Frauen selbst entdeckt werden, ergibt sich sicher die Notwendigkeit einer regelmäßigen und gezielten Vorsorgeuntersuchung.

4.3. Alter

Das Mammakarzinom kann in jedem Alter auftreten. Die meisten Erkrankungen fallen in die Zeit zwischen dem 40. und dem 60. Lebensjahr (52, 96, 97, 112). Das Durchschnittsalter wird von Mausner (71) mit 56,2 Jahren angegeben und korreliert gut mit den Ergebnissen anderer Autoren (14, 19, 28, 68). Adami fand in seiner Studie in Schweden 1978 ein Durchschnittsalter von 63 Jahren (1).
Im Durchschnitt waren unsere Patientinnen mit 52,9 Jahren etwas jünger als in den angegebenen Studien.
Bei einem Vergleich mit den auf Grund regionaler Herkunft und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung annähernd gleichen Gruppen der Endometrium- bzw. der Ovarialkarzinompatientinnen zeigt sich, daß die Brustkrebspatientinnen mit dem oben angegebenen Durchschnittsalter 3 Jahre früher als die Ovarialkarzinompatientinnen (mittleres Alter 56,0 Jahre) erkranken (46). Das hächste Durchschnittsalter von 60,8 Jahren berechnet sich für die Korpuskarzinompatientinnen (109).

Beobachtet man die Altersverteilung der einzelnen Karzinome, so findet sich sowohl beim Mamma- als auch beim Ovarialkarzinom zwei Altersgipfel. Während bei den Brustkrebspatientinnen die Erkrankungshäufung in den Altersstufen von 46 - 50 Jahren und 61 - 65 Jahren angegeben wird, verschieben sich diese Gipfel bei den Frauen mit einem Ovarialkarzinom abhängig vom höheren Durchschnittsalter in die Gruppe 56 - 60 Jahren und 70 - 76 Jahre (46). Bei den Endometriumkarzinompatientinnen wird dieses Phänomen nicht beobachtet, sie zeigen einen kontinuierlichen Anstieg bis zum Höhepunkt in der Altersgruppe von 61 - 65 Jahren (109).
Die in unserer Studie festgestellte bimodale Verteilung der Häufigkeit wurde ebenfalls von verschiedenen Autoren hauptsächlich in Ländern mit hoher Brustkrebsinzidenz gefunden (1, 7, 20, 22, 62, 70, 117).

De Waard et al (23, 24) erklärten diese Beobachtung mit dem Auftreten zweier ätiologisch verschiedenen Typen des Mammakarzinoms, dem prämenopausalen Typ, verursacht durch ovarielle Faktoren und den in der Postmenopause auftretenden Nebennierenrindentyp. Bernd und Latterman (12) kamen zu dem Schluß, daß die von De Waard beschriebenen Typen, die durch eine Häufung von Hochdruck, Fettsucht, verminderter Glukosetoleranz und familiärer Krebshäufigkeit beim postmenopausalen Typ im Gegensatz zum prämenopausalen Ovarialtyp unterschieden wurden, sich weitgehend auf Unterschiede des Lebensalters zurückführen lassen. Eine bimodale Altersverteilung wurde in ihrer Studie (1039 Patientinnen) nicht gefunden.

4.4. Familienstand

Schon 1844 fand Stern (107) eine erhöhte Karzinomrate bei ledigen Frauen. Dieses Ergebnis konnte von den meisten der nachfolgenden Studien bestätigt werden, wobei aber je nach Autor unterschiedliche Gefährdungsraten gefunden wurden. (1, 29, 45, 71, 81, 124).

Bei der Studie von Lilienfeld 1956 (61) konnte das höhere Erkrankungsrisiko nur für Frauen, bei denen nach der Menopause ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, ermittelt werden, während bei den Patientinnen, die vor der Menopause erkrankten kein Unterschied zwischen ledigen und verheirateten Frauen festgestellt wurde.

Im Gegensatz dazu konnte Stavraki (106) bei 373 Fällen kein höheres Risiko sowohl für prämenopausale als auch für postmenopausale ledige Frauen finden.

In seiner Schweizer Studie waren bei Ganz (36) sogar 25 % der Kontrollgruppe ledig, während nur 13 % seiner Karzinomgruppe nicht verheiratet waren.

Der Vergleich mit den alterstandartisierten Zahlen aus der weiblichen Bevölkerung in Baden-Württemberg zeigt in der Gruppe der 25 - 75Jährigen einen Anteil von 7,1 % lediger Frauen (105). In Übereinstimmung dazu fanden wir in der Karzinomgruppe 8,5 % und in der Kontrollgruppe 7,3 % Frauen, die bis zur Diagnosestellung nicht verheiratet waren. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Eine Bestätigung des erhöhten Brustkrebsrisikos konnte deshalb in unserer Untersuchung für ledige Mammakarzinompatientinnen nicht erbracht werden, während die beiden anderen Tübinger Studien sowohl für das Ovarial- (46) als auch für das Endometriumkarzinom (109) einen signifikant höheren Anteil lediger Frauen für die Karzinomgruppe errechneten. Aufallend in allen drei Arbeiten ist vor allem auch die Tatsache, daß die Angabe "virgo ledig" bei den Mammakarzinompatientinnen siebenmal häufiger gegenüber der Kontrollgruppe gefunden wurde. Eine statistische Signifikanz ließ sich jedoch nicht feststellen.

4.5. Beziehungen zu anderen Erkrankungen

4.5.1. Hypertension

Westliche Länder mit einem hohen Anteil der Bevölkerung an Hypertension, Diabetes mellitus und Adipositas sind gleichzeitig durch eine hohe Mammakarzinominzidenz gekennzeichnet.
1960 fand De Waard (23) statistisch signifikant mehr Frauen mit Adipositas und/oder Hypertonie in seiner Karzinomgruppe.
Bernd und Lattermann (12) sahen Übergewicht und Hochdruck gehäuft bei den Karzinompatientinnen, vor allem bei den postmenopausalen Frauen.
Bei Laska et al (55) hatten 35 % der Brustkrebspatientinnen eine Hypertonie gegenüber nur 22 % der Kontrollgruppe.
In einer Studie mit 1111 Mammakarzinompatientinnen fanden Garfinkel und Hammond (34) keinen Zusammenhang zwischen hohem Blutdruck und Erkrankungsrisiko an Brustkrebs.
Im Gegensatz zu den oben aufgeführten Studien konnten in unserer Arbeit signifikant häufiger hypertensive Blutdruckwerte der Kontrollgruppe zugeordnet werden. Bestätigt wurde diese Feststellung auch durch das Ergebnis der Untersuchung über Ovarialkarzinome mit gleicher Zusammensetzung der Kontrollgruppe, bei der ebenfalls die Frauen mit Hypertension in der Kontrollgruppe überwiegen (46).

4.5.2. Manifester Diabetes mellitus

Glicksman und Ramson (38) konnten bei 35 % der Patientinnen der Karzinomgruppe gegenüber 11,8 % der Kontrollgruppe eine pathologische Glukosetoleranz nachweisen. Demgegenüber bestanden bei Wynder (123) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich eines anamnestisch erhobenen Diabetes mellitus zwischen Karzinom- und Kontrollgruppe. Von 308 Karzinompatientinnen gaben bei Henderson (62) 8 Frauen einen Diabetes

mellitus an, in der Kontrollgruppe (Patientinnen mit benignen Brusterkrankungen) waren es 14 Fälle, die an einem manifesten Diabetes mellitus litten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.
Das Ergebnis unserer Arbeit stimmt mit der letztgenannten Studie überein und wird auch durch das Ergebnis der Untersuchung über Ovarialkarzinome (45) bestätigt.

4.5.3. Adipositas

Von verschiedenen Autoren wurde auf den Zusammenhang zwischen Brustkrebshäufigkeit und Fettsucht hingewiesen. De Waard (21) vermutete, daß Adipositas ein endokrinologischer Faktor in der Entstehung des Brustkrebses sein könnte. Er fand besonders bei postmenopausalen Frauen mit einem Mammakarzinom eine Tendenz zu Übergewichtigkeit (MLI).
Wynder et al (122) stellte ebenfalls ein etwas höheres Risiko für übergewichtige Frauen gegenüber Frauen mit Normalgewicht fest (MLI).
Die Ergebnisse einer internationalen Studie unter MacMahon zeigten, daß Frauen mit dem höchsten Quetelet Index (Gewicht/Größe^2) gleichzeitig das höchste Brustkrebsrisiko hatten. Die Feststellung war statistisch signifikant für Zentren mit niedriger Karzinomrate und hoher Fertilität: Athen (115), Sao Paulo (73), Jugoslawien (87) und Südkorea (60).
De Waard und Baanders von Halewijn veröffentlichten 1974 eine prospektive Studie über die Rolle der Adipositas in der Ätiologie des Mammakarzinoms. Frauen mit 80 kg Körpergewicht hatten ein dreifaches Karzinomrisiko gegenüber Frauen mit einem Körpergewicht unter 60 kg. Frauen über 170 cm Körpergröße erkrankten 2,4mal häufiger wie Frauen, die kleiner als 155 cm waren. Wurde nun aber der Quetelet Index benutzt, fiel das Risiko auf einen statistisch insignifikanten Wert (22).

Straszewski et al fanden in Polen, daß bei übergewichtigen Frauen (über 80 kg) das Risiko gegenüber Frauen mit einem Körpergewicht unter 60 kg um 48 % anstieg (103).
Shapiro (95) versuchte das Zusammentreffen von Adipositas und Mammakarzinom bei prämenopausalen Patientinnen mit der These zu erklären, daß Adipositas über den Umweg einer inadäquaten Corpus luteum Funktion mit vermindertem Angebot an Progesteron als Ursache unregelmäßiger Menstruationen und zystischer Erkrankungen der Brust und des Ovars einen Risikofaktor darstellt.
Adami (1) konnte im Gegensatz dazu in seiner schwedischen Studie keine Beziehung zwischen Körpergewicht, Körpergröße und Karzinomhäufigkeit feststellen.
Taylor (111) berichtete, daß die Mehrheit seiner prämenopausalen und ein großer Anteil seiner postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen untergewichtig und nicht adipös waren.
Betrachtet man die Ergebnisse unserer Arbeit, so fällt zuerst der relativ hohe Anteil adipöser Patientinnen sowohl in der Karzinom- wie auch in der Kontrollgruppe auf: rund zwei Drittel der Kontroll- und rund die Hälfte der Karzinompatientinnen waren übergewichtig.
Die Tendenz unserer Arbeit, Frauen der Kontrollgruppe sind übergewichtiger als Karzinompatientinnen, steht im Gegensatz zu den meisten oben aufgeführten Autoren und entspricht am ehesten der Arbeit von Taylor (111). Die relativ große Anzahl normal- und untergewichtiger Mammakarzinompatientinnen mit der Gewichtsabnahme als Symptom des vorliegenden Karzinoms zu erklären, erscheint nicht haltbar, da bei Aufnahme der Daten Angaben über eine Gewichtsabnahme in den letzten 6 Monaten vor der Diagnosestellung berücksichtigt wurden und ein Drittel der Patientinnen relativ früh der Therapie zugeleitet wurden.
Ein Vergleich mit der Literatur ist nur bedingt möglich, da die jeweiligen Autoren zur Berechnung des Unter- bzw. des Übergewichtes entweder die Tabellen der Metropolitan

Life Insurance Co (MLI) oder den Quetelet Index zugrunde legten. Insbesondere bei den Tabellen der MLI ist das Idealgewicht von Körpergröße, Körpergewicht, Körperbau, Geschlecht und Alter abhängig, während bei Broca die Faktoren Alter und Körperbau nicht berücksichtigt werden.

Die Tübinger Studie über Ovarialkarzinome zeigte ebenfalls die gleiche Tendenz und eine weitgehende Übereinstimmung der Ergebnisse (46).
Eine positive Korrelation zwischen Übergewicht und Mammakarzinomhäufigkeit und somit eine Bestätigung des von De Waard und Shapiro postulierten "endokrinologischen Risikofaktor Adipositas" konnte in unserer Arbeit nicht erbracht werden.

4.5.4. Benigne Mammaerkrankungen

Gutartige Veränderungen an der weiblichen Brust, wie Mastopathia fibrosa cystica oder Adenofibrome sind häufige Erkrankungen der weiblichen Mamma. Viele Studien und klinische Beobachtungen zeigten ein höheres Brustkrebsrisiko für Frauen mit diesen Veränderungen.
Warren (119) fand ein 4,5faches Mammakarzinomrisiko für Frauen mit zystischen Mammaveränderungen gegenüber Frauen der Normalbevölkerung. Das Karzinomrisiko war mit 11,7 am höchsten bei Patientinnen, bei denen im Alter von 30 - 45 Jahren zystische Mammaveränderungen bioptisch festgestellt wurden. Für die Altersgruppe über 50 Jahre betrug das Risiko noch das 2,5fache gegenüber der Normalbevölkerung.

Davis et al (17) berichtete, daß von 284 Frauen, bei denen eine lokale Exzision einer benignen zystischen Veränderung durchgeführt wurde, 2,5 % später ein Mammakarzinom entwickeln. Er errechnete für seine Patientinnen ein Karzinomrisiko von 1,7 bei einer Überwachungszeit von 13 Jahren.

Black et al (13) zeigten 1972, daß Frauen mit intraduktalen Atypien im Rahmen benigner Mammaerkrankungen ein 5fach höheres Brustkrebsrisiko gegenüber Frauen ohne diese Veränderung hatten.
Mac Mahon et al (70) postulierte 1973, daß die zystische Mastopathie entweder eine prämaligne Veränderung darstellt die zum Karzinom prädisponiert oder als eine frühe Manifestation des Karzinoms zu bewerten ist, oder daß benigne und maligne Erkrankungen, von den selben ätiologischen Faktoren begünstigt werden.
Das Ergebnis unserer Untersuchung liegt in vollem Konsens mit den vorausgegangenen Arbeiten. Fünfmal häufiger fand sich bei den Karzinompatientinnen die Angabe einer gutartigen Erkrankung der Brust, wobei jedoch bei der Interpretation des Ergebnisses zu berücksichtigen ist, daß in unserer Arbeit im Gegensatz zu den oben angegebenen Untersuchungen nur die anamnestischen Angaben der Patientinnen und keine bioptischen Befunde vorlagen. Eine weitere Unterteilung (gutartiger Mammatumore, Mastopathia fibrocystica, entzündliche Mammaerkrankungen) war deshalb nicht erfolgt.

Am ehesten vergleichbar erscheint uns auf Grund der ebenfalls nur anamnestisch erhobenen Daten zu diesem Punkt die Studie von Shapiro (95). Er errechnete ein relatives Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken für Frauen mit einer anamnestisch angegebenen benignen Erkrankung von 2,0.

Diese Beobachtungen konnten 1976 von Devitt (25) nicht bestätigt werden.

4.6. Familienanamnese

Schon 1866 berichtete der französische Chirurg Broca, daß innerhalb von 6 Generationen 10 von 24 Frauen seiner eigenen Familie an einem Mammakarzinom starben (26). Darauffolgende epidemiologische Studien zeigten eine 2-6fache Erhöhung des Risikos an Brustkrebs zu erkranken für Mütter, Töchter und Schwestern einer Mammakarzinompatientin (92, 99, 121).

Murphy und Abby (74) veröffentlichten 1959 eine Untersuchung über die Häufigkeit des Brustkrebses innerhalb zweiter Generationen. Bei 2778 weiblichen Verwandten von 200 Mammakarzinompatientinnen konnten sie die Brustkrebserkrankung nicht häufiger finden als bei 3117 Familienmitgliedern einer aus 198 Frauen bestehenden Vergleichsgruppe.

Macklin (65) fand vor allem eine Risikozunahme für die Schwestern der Patientin.
Anderson (5, 6, 7) erhärtete mit seinen Familien- bzw. Zwillingsstudien die Theorie, daß genetische Faktoren eine wichtige Rolle in der Entstehung des Mammakarzinoms spielen. Er berechnete das Risiko für Verwandte ersten Grades wie folgt:

Manifestation d. Mamma-Ca	Risikofaktor
postmenopausal	1,5
postmenopausal, unilateral	1 - 1,2
postmenopausal, bilateral	3,5
prämenopausal	3
prämenopausal, unilateral	1,8
prämenopausal, bilateral	9

Leider konnten wir in unserer Arbeit keine näheren Angaben über die Manifestationsart des Neoplasmas bei den einzelnen Verwandten herausarbeiten. Eine höhere Gefährdung bei positiver Anamnese läßt sich aber unschwer erkennen. Dreimal häufiger berichtete die Karzinomgruppe über ein Mammakarzinom

bei Verwandten ersten Grades.Vor allem für die Schwestern von Mammakarzinompatientinnen erhöht sich das Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem Malignom der Brust zu erkranken.

Neben dieser allgemeinen familiären Gefährdung, die für Angehörige der väterlichen wie der mütterlichen Linie gilt (65), sind vereinzelte Familien mit sehr viel höherem Risiko beschrieben worden (56). Anderson (7) unterscheidet darum zwei verschiedene Typen der familiären Häufung: eine seltene, rein genetisch bedingte Form mit etwa 50fach erhöhtem Risiko und Tumormanifestation vor dem 40 Lebensjahr sowie die häufigere Form mit dem 2-3fachen Risiko und Tumormanifestation nach dem 40. Lebensjahr, bei der die Rolle der Genetik noch unklar ist.

Die Angaben unserer Krebspatientinnen über eine allgemeine Häufung von Karzinomerkrankungen von Angehörigen stimmt mit der Beobachtung von Henderson (45) überein. Eine weitere Aufteilung in Endometrium- und Ovarialkarzinom erbrachte in diesem Punkt keinen Unterschied zwischen Karzinom- und Kontrollgruppe.

4.7. Synkarzinogenese

Von mehreren Autoren wurde in der Literatur über das Vorkommen von multiplen primären Karzinomen berichtet. Das Risiko einer Brustkrebspatientin an einem zweiten Primärtumor der Mammae zu erkranken, ist um den Faktor 1,5 - 4,5 erhöht. Die Wahrscheinlichkeit eines zweiten Primärtumors ist dabei umso höher, je früher im Leben das erste Mammakarzinom auftritt (85, 114).
Ungefähr 3,4 % der Patientinnen mit einem Neoplasma der Brust entwickeln ein Malignom eines anderen Organs, am häufigsten des Uterus und im Kolon-Rektumbereich (123). Schottenfeld errechnete das Risiko für eine Mammakarzinompatientin an einem Zweitkarzinom zu erkranken je nach Typ des folgendenMalignoms mit 1,8 Kolon-, 1,3 bis 2,0 Ovarial- und 3,0 bis 4,0 Mammakarzinom (91, 92).
Schönberg (90) fand bei Patientinnen mit Mammakarzinom ein ungefähr zweifach höheres Risiko an einem Endometrium-, Ovarial- oder Dickdarmkarzinom zu erkranken.
Umgekehrt besteht bei Frauen mit einer Erstmanifestation des Malignoms im Corpus uteri eine höhere Gefährdung ein Karzinom der Brust, der Eierstöcke oder des Dickdarms auszubilden (8).
In dieser Studie von Bailar entwickelten 205 der 5366 Collum- und Korpuskarzinompatientinnen ein extragenitales Karzinom. Anstelle der 19,91 erwarteten Mammakarzinome nach einem Karzinom des Gebärmutterhalses beobachtete er nur 18. Im Gegensatz dazu standen 22,15 erwartete Mammakarzinomfälle in der Gruppe der Korpuskarzinompatientinnen 33 beobachtete Brustkrebserkrankungen gegenüber, das heißt Mammakarzinome treten häufiger nach Endometrium- als nach Collumkarzinomen auf (8).
Bei den betroffenen Patientinnen unserer Arbeit manifestierte sich das Zweitkarzinom mit einer Ausnahme (Magen) übereinstimmend mit den Ergebnissen der oben angegebenen Studien als Endometrium-, Ovarial- oder Dickdarm/Rektumkarzinom

(siehe 3.1.3.7.).
Die Mehrheit der Autoren schloß aus diesen Beobachtungen die Vermutung, daß in der Entstehung von Mamma-, Endometrium- und Ovarialkarzinomen möglicherweise ein oder mehrere gemeinsame Faktoren die entscheidende Rolle spielen. Am häufigsten wurden endokrinologische Faktoren angenommen (28, 67, 90).

4.8. Menarche

In einer medizinischen Studie fand Wynder (123) keinen signifikanten Unterschied des Menarchenalters bei Karzinom- und Kontrollgruppe. Beim Vergleich eines Landes mit niedriger Karzinomsterblichkeit mit dem einer hohen Karzinommortalität fiel ihm das zweijährige Verspäten der Menarche bei den japanischen (15,4 Jahre) gegenüber den amerikanischen Mädchen (13,4 Jahre) auf.
Bei Henderson (45) ergab sich ein 2,3faches Risiko für Frauen mit einer Menarche jünger als 13 Jahre. Bestätigen konnte diese Beobachtung Shapiro in New York (95), Ravnihar in Jugoslaxien (87), Valaoras in Athen (115) und Yuasha in Tokio (124).
Staszewski (103) veranschlagte in seiner Studie mit 524 Mammakarzinomen eine 1,8fach höhere Gefährdung für Frauen, die vor dem 16. Lebensjahr menstruierten. Frühere Menarche stellte einen höheren Risikofaktor dar, wenn es sich um Brustkrebspatientinnen unter 45 handelte.
In unserer Arbeit zeigte sich eine Tendenz zur Frühmenarche an dem um annähernd 10 % höheren Anteil der vor dem 16. Lebensjahr menstruierenden Karzinompatientinnen, obwohl die jüngsten Menarchenalter mit 10 und 11 Jahren häufiger von den Frauen des Vergleichkollektivs angegeben wurde. Eine statistische Signifikanz ließ sich jedoch nicht berechnen.
Übereinstimmend mit diesem Ergebnis konnten auch Adami (1), Levin (57), Lin (60), Lilienfeld (61), Salber (89) und Qainwright (118) keinen Einfluß des Menarchenalters auf die Mammakarzinomhäufigkeit feststellen.
Betrachtet man die Ovarial- bzw. die Endometriumkarzinome ergibt sich insichtlich dem Menarchenalter folgender Unterschied: Das durchschnittliche Alter beim Eintritt in den generativen Zyklus beträgt beim Mammakarzinim 14,2 Jahre, beim Endometriumkarzinom 14,4 Jahre und beim Ovarialkarzinom 14,7 Jahre. 51 % der Mammakarzinom-, 57 % der Endometriumkarzinom-

und 61 % der Ovarialkarzinompatientinnen berichteten über eine Menarche unter 15 Jahren (46, 109).
Bei allen drei Karzinomen trat die erste Menstruationsblutung der jeweiligen Kontrollgruppe zwar im Durchschnitt 0,2 Jahre später auf, eine frühe Menarche ließ sich jedoch in allen drei Arbeiten nicht als Risikofaktor statistisch sichern.

4.9. Zyklusangaben

Wynder analysierte den Zyklus von 635 amerikanischen Brustkrebspatientinnen. 76 % der Karzinomgruppe und 71 % der Kontrollgruppe zeigten keine Zyklusstörungen. Das Symptom Dysmenorrhoe war mit 30 % gegenüber 22 % bei der Kontrollgruppe etwas häufiger. In der selben Studie fand Hirayama bei 116 japanischen Mammakarzinomträgerinnen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Zykluslänge, Zyklusunregelmäßigkeiten, Blutungsstärke und Blutungsdauer. 87 % der Karzinompatientinnen und 83 % der Kontrollgruppe hatten einen 26 - 30tägigen Zyklus bzw. 8 % versus 11 % einen 31 - 35tägigen Zyklus. Die Blutungsdauer betrug bei 63 % der Krebspatientinnen 3 - 5 Tage, bei der Kontrollgruppe waren es 64 %. 32 % der Karzinom- und 33 % der Kontrollgruppe gaben eine Blutungsdauer von 6 - 8 Tagen an. Keine Zyklusunregelmäßigkeiten wurden von 96 % der Karzinom- bzw. 97 % der Kontrollpatientinnen berichtet (123).
Bei Mac Mahon und Feinleib (68) betrug die Blutungsdauer bei 340 Karzinompatientinnen im Mittel 4,7 Tage gegenüber 4,6 Tagen bei den Kontrollpatientinnen. 21 Frauen mit einem Neoplasma und 23 Frauen der Kontrollgruppe berichteten über unregelmäßige Intervalle zwischen ihren Menstruationen. Von den restlichen Frauen zeigten 92,2 % der Karzinomträgerinnen und 93,1 % des Vergleichkollektivs einen regelmäßigen 28tägigen Zyklus. In allen Punkten ergab sich keine statistische Signifikanz.
Auch Shapiro konnte in keinem dieser anamnestischen Daten einen signifikanten Unterschied zwischen Mammakarzinompatientinnen und dem Vergleichkollektiv nachweisen (95).
Beobachten wir nun die den Zyklus betreffenden Ergebnisse unserer Studie, so berichten 92,7 % der Karzinom- bzw. 90,6 % der Kontrollpatientinnen über einen regelmäßigen ($\pm$ 2 Tage) Primärzyklus. Auch die beschriebenen Parameter Zykluslänge und Blutungsdauer verhielten sich in beiden Gruppen gleich (Tab. 15, 16, 17).

Die Beantwortung der Fragen nach Blutungsintensität bzw. Dysmenorrhoe hängt sehr von subjektiven Faktoren der jeweiligen Patientin ab (z.B. Schmerzempfindlichkeit, Hygiene). Gleichzeitig wurden bei einem Großteil der Fragebögen diese anamnestischen Angaben nicht erhoben, die errechneten Ergebnisse sollten deshalb mit größter Vorsicht bewertet werden (Tab. 18, 19).

Zyklusänderungen wurden signifikant häufiger von Frauen der Kontrollgruppe angegeben (siehe 3.2.5.1.). Auffallend bei diesen Angaben war vor allem die Tatsache, daß die größte Anzahl der berichteten Änderungen in der Kontrollgruppe (68,3 %) in einem Zeitraum von bis zu 2 Jahren vor der Anamneseerhebung auftraten. Das Kontrollkollektiv bestand aus Frauen, die mit benignen gynäkologischen Erkrankungen stationär aufgenommen wurden und diese Erkrankungen ihrerseits zu Zyklusunregelmäßigkeiten führen können. Auch bei der Bewertung des Punktes Abrasionen in der Prämenopause (Tab. 22) ist diese Feststellung zu berücksichtigen, zumal keine Angaben zum Zeitpunkt der durchgeführten Abrasionen erhoben wurden.
Faßt man alle Ergebnisse unserer Arbeit, die als Hinweis auf Zyklusstörungen dienen können zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

	Karzinomgruppe		Kontrollgruppe	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Tab. 15				
Polymenorrhoe	17	6,2	19	6,9
Oligomenorrhoe	12	4,4	13	4,7
Tab. 16				
Zyklusschwankungen = 2 Tg.	20	7,3	26	9,5
Blutungsdauer unregelmäßig	3	1,1	4	1,5
Tab. 17				
Bradymenorrhoe	1	0,4	4	1,5
Menorrhagie	78	28,5	74	27,1
Tab. 21A				
Zyklusänderung	44	16,0	63	22,9
Tab. 22				
Abrasionen	34	12,4	42	15,3

Tab. 23				
Schmierblutungen	26	9,4	35	12,7
Tab. 24				
Sekundäre Amenorrhoe	8	2,9	9	3,3
Tab. 28				
klimakterische Blutungs-störungen bzw. Blutung in der Postmenopause	38	24,2	29	44,3

Übereinstimmend mit der vorliegenden Literatur ergeben sich also in unserer Arbeit keine Hinweise auf vermehrte Zyklusstörungen bei Mammakarzinompatientinnen gegenüber der Kontrollgruppe.
Auch die Studien über Patientinnen mit Karzinomen des Ovars (46) und des Endometriums (109) kamen zu diesem Ergebnis.

Zur Überprüfung der These von Wynder (122), daß jeder Faktor der die ovarielle Funktion herabsetzt, gleichzeitig das Brustkrebsrisiko senkt, wurde die Anzal der abgelaufenen Ovulationszyklen unter Berücksichtigung ovarieller Ruhepausen (Lebend-, Tot-, Fehlgeburten, sekundäre Amenorrhoe) berechnet. Wie aus dem Ergebnisteil (s. 3.2.4.) ersichtlich ist, fanden sich sowohl bei den prä- wie bei den postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen eine vermehrte Anzahl abgelaufener Ovulationszyklen, jedoch ließ sich lediglich in der Postmenopausengruppe eine statistische Signifikanz errechnen.
Während im Vergleich dazu in der Untersuchung über das Ovarialkarzinom signifikant mehr Ovulationszyklen bei Karzinompatientinnen gegenüber der Vergleichsgruppe festgestellt wurden (46), konnte bei den Endometriumkarzinompatientinnen in diesem Punkt keine Tendenz beobachtet werden (109).
Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, daß im Rahmen der vorliegenden Arbeit keine Aussage darüber gemacht werden kann, ob die zu vergleichenden Zyklen jeweils zu einer Ovulation geführt haben. In derLiteratur über das Mammakarzinom berücksichtigte Shapiro (95) ebenfalls diese Ruhe-

phasen, im Gegensatz zu unserer Arbeit wurde jedoch die Stillperiode noch einberechnet, und fand, daß die Frauen mit einem summierten Ovarialzyklus von mehr als 30 Jahren ein erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken hatten, gegenüber Frauen, die insgesamt nicht länger als 30 Jahre menstruierten. Eine weitere Unterteilung in die Gruppe 30 - 34 Jahre und über 35 Jahre Zyklusgeschehen ergab jedoch kein steigendes Risiko. Eine Berechnung der Ovarialzyklen (Berücksichtigung der monatlichen Zyklusdauer) erfolgte nicht, deshalb ist diese Arbeit mit unserer Untersuchung nur eingeschränkt vergleichbar.

4.10. Fertilität

Seit die meisten Studien darin übereinstimmen, daß ledige Frauen ein höheres Brustkrebsrisiko als verheiratete und verheiratete, kinderlose ein höheres Risiko als verheiratete, fertile Frauen haben, vermutete man einige Faktoren im Zusammenhang mit der Schwangerschaft, die eine Rolle in der Ätiologie des Mammakarzinoms spielen.
1926 fand Layne-Clayton (54), daß seine Karzinomgruppe "weniger fruchtbar" war als die Kontrollgruppe.
Von zahlreichen der folgenden Autoren wurde ein hoher Anteil der Nullipara unter den Frauen mit einem Mammakarzinom festgestellt, außerdem auch bei den fertilen Mammakarzinompatientinnen eine verminderte Kinderzahl gegenüber den Frauen der jeweiligen Kontrollgruppe (16, 37, 94, 108, 111, 117, 123). Die Resultate dieser Studien fassen Fraumeni et al (32) wie folgt zusammen:
relatives Brustkrebsrisiko für
- verheiratete, unfruchtbar gegenüber fruchtbar 1,2 - 1,6
- 1-2 Kinder gegenüber 3 und mehr Kinder 1,5 - 2,0

In unserer Studie fanden sich übereinstimmend mit den oben erwähnten Arbeiten signifikant mehr Nulliparae in der Karzinomgruppe. Auch Patientinnen, die mindestens eine Schwangerschaft angaben berichteten über eine geringere Anzahl aufgetretener Schwangerschaften gegenüber dem Vergleichkollektiv. Nimmt man die Zahl der Lebendgeborenen so setzt sich diese Tendenz fort. Mammakarzinompatientinnen brachten häufig ein oder zwei Lebendgeborene zur Welt, während ab dem vierten Kind die Frauen der Kontrollgruppe überwiegen. Unterstellt man den verheirateten Frauen Kinderwunsch, so fällt auf, daß der Anteil der verheirateten Nulliparae 10 % höher in der Karzinom- als in der Kontrollgruppe war.
Vergleiche mit dem Ovarial- und den Endometriumkarzinompatientinnen ergaben,daß der Anteil der Nulliparae bei allen

Karzinomgruppen gegenüber der jeweiligen Kontrollgruppe deutlich erhöht ist. Dabei ist der Prozentsatz der Nulliparae in der Gruppe der Ovarialkarzinome mit 30 % am höchsten, gefolgt von den Endometriumkarzinompatientinnen mit 23,5 % und den Frauen mit Brustkrebs mit 19,6 %. Auch gegenüber den jeweiligen Kontrollgruppen fanden sich bei den verschiedenen Karzinomgruppen signifikant weniger Schwangerschaften und Lebendgeborene (46, 109). Frauen mit einem der genannten Karzinome scheinen sich also generell durch eine generative Inaktivität auszuzeichnen.

In England und Wales konnte Mac Mahon keinen Einfluß der Anzahl der Schwangerschaften auf das Risiko an Brustkrebs zu erkranken feststellen. In Conneticut fand er trotz wechselnder Fertilität verschiedener Jahresgruppen eine konstante Zunahme der Mortalität an Mammakarzinomen. Er kam zu dem Ergebnis, daß nicht allein die angegebene Schwangerschaft, sondern ein oder mehrere Faktoren, die mit diesem Ereignis in Verbindung stehen, eine Rolle in der Ätiologie des Ma-makarzinoms spielen (66).
Die große internationale Studie unter Leitung von Mac Mahon in 7 verschiedenen Gebieten der Welt - USA (89), Wales (63), Griechenland (116), Slowenien (87), Brasilien (73), Taiwan (60), Japan (124) - mit unterschiedlicher Mammakarzinommortalität erbrachte dann folgende Schlußfolgerung (70):

- Risikogruppe: ledige und kinderlose Frauen
- das Brustkrebsrisiko ist stark abhängig vom Alter bei der ersten voll ausgetragenen Schwangerschaft. Primiparae im Alter von über 35 Jahren haben ein 3mal höheres Risiko als im Alter unter 18 Jahren.
- die "Schutzwirkung" einer frühen Schwangerschaft gilt nur für die erste Geburt, weitere Schwangerschaften scheinen keine zusätzliche Verminderung des Risikos zu bewirken.
- eine Risikoverminderung kann nur für frühe voll ausgetragene Schwangerschaften nachgewiesen werden. Aborte haben je nach Studie keinen Einfluß auf die Brustkrebshäufigkeit oder sie sind mit einem erhöhten Brustkrebs-

risiko verbunden.
- die Schutzwirkung der ersten Schwangerschaft hält lebenslänglich an.

In unserer Arbeit trat bei den Karzinompatientinnen die erste Schwangerschaft im Durchschnitt 1,4 Jahre später auf als bei der Kontrollgruppe (statistisch nicht signifikant). Auch für Erstgebärende über 30 Jahre im Vergleich mit Frauen, die bei der Geburt jünger als 20 Jahre alt waren, ergab sich keine Risikogefährdung. Übereinstimmend damit konnte auch von Adami (1), Shapiro (95) und Wynder (123) kein Einfluß des Alters bei der ersten Schwangerschaft auf das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, festgestellt werden.
Die Schwierigkeit der Bewertung der Ergebnisse bezüglich der angegebenen Fehl- und Totgeburten liegt vor allen Dingen in der unterschiedlichen Fertilität, durch die sich beide Gruppen auszeichnen. Die absolute Anzahl der Fehlgeburten ist in unserer Karzinomgruppe zwar niedriger als in der Kontrollgruppe, aber relativ gesehen kommt auf eine Lebendgeburt bei den Frauen mit einem Mammakarzinom eine höhere Rate an Fehlgeburten (s. 3.2.6.2.3.). Unsere Frauen des Vergleichkollektivs berichteten auch über weniger Totgeburten als die Mammakarzinompatientinnen.
Dieses Ergebnis konnte von Wynder (123) und Salber (89) nicht bestätigt werden, Bernd und Lattermann (12), Stravraki (106), Mac Mahon und Valaoras (115) sowie Mac Mahon und Feinleib (68) sahen übereinstimmend mit unserer Arbeit eine Erhöhung der Fehlgeburten- bzw. der Totgeburtenrate in ihrer Karzinomgruppe.

4.11. Menopause

1932 erfragte Dawson das Menopausenalter von 343 Mammakarzinompatientinnen und verglich es mit dem Menopausenalter von 244 chirurgischen Kontrollfrauen. Seine Daten zeigten eine direkte Beziehung des steigenden Brustkrebsrisikos mit einer späten Menopause. 40,2 % der Mammakarzinompatientinnen hatten die Menopause später als mit 55 Jahren, während nur 1,2 % der Kontrollgruppe älter als 55 Jahre beim Eintritt ins Klimakterium waren (18).
Von mehreren Autoren (45, 106, 112, 115, 124) wurde in der Folgezeit der schützende Effekt einer frühen Menopause an einem Mammakarzinom zu erkranken nachgewiesen.
Hirayama und Wynder veranschlagten ein sinkendes Brustkrebsrisiko von 70 - 75 % für Frauen mit einer künstlichen Menopause jünger als 40 Jahre (47).
Feinleib bemerkte dazu 1968, daß nur die bilaterale Oophorektomie ein Schutz gegen Brustkrebs darstelle (31).
Wie aus dem Ergebnisteil (3.2.7.) ersichtlich ist, be - fanden sich in unserer Arbeit signifikant mehr Frauen aus der Karzinomgruppe in der Menopause. Hinsichtlich des Durchschnittsalters bei der Menopause war kein signifikanter Unterschied feststellbar.Vor allen Dingen der große Anteil künstlicher Menopausen von 13,1 % der Karzinom- versus 2,6 % der Kontrollgruppe scheint die These der Schutzfunktion einer künstlichen Unterbrechung des Menstruationszyklus zu widerlegen.
Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse sind jedoch vor allen Dingen zwei Punkte zu beachten:
aus den Krankenunterlagen war in den meisten Fällen nicht ersichtlich, ob nur eine Hysterektomie oder eine Hysterektomie in Kombination mit einer ein- oder beidseitigen Ovarektomie durchgeführt worden war. Eine Unterbrechung des ovariellen Zyklus und ein damit verbundenes Nichtausschütten ovarieller Hormone ist nur durch eine beidseitige Ovarektomie möglich.
Zweitens bestand ein Großteil der Patientinnen aus den

Altersgruppe zwischen 45 und 55 Jahren. Eine eindeutige Zuordnung, ob sich die Patientin bereits in der Menopause befindet, wäre nur mit laborchemischen Untersuchungen (FSH-Spiegel) möglich gewesen. Bei der durchgeführten retrospektiven Studie war dies leider nicht möglich und wir waren deshalb auf die Angaben der Patientin im Krankenblatt angewiesen. Ohne diese genauen Zuordnungen kann eine endgültige Stellungnahme zur Frage der Risikoverminderung durch eine frühe bzw. künstliche Menopause nicht gegeben werden.
Immerhin fand Ravnihar (87) ebenso wie wir einen signifikant höheren Anteil menstruierender Frauen in der Karzinomgruppe und Shapiro (95) errechnete ein geringeres Brustkrebsrisiko für Frauen, die noch im Alter von 50 Jahren menstruierten, im Gegensatz zu Frauen, bei denen die Menopause vor dem 50. Lebensjahr eingetreten war.
Adami (1) und Salber (88) sahen kein steigendes Brustkrebsrisiko in Verbindung mit einer spät auftretenden Menopause.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde durch Vergleich zwischen einer Karzinom- und einer Kontrollgruppe, jeweils bestehend aus 275 Patientinnen, die im Zeitraum von 1967 - 1977 in der Universitätsfrauenklinik Tübingen wegen eines Mammakarzinoms bzw. wegen einer nicht malignen gynäkologischen Erkrankung aufgenommen wurden und hinsichtlich Lebensalter und Alter bei der Diagnose weitgehend übereinstimmten, anamnestische und klinische Angaben, insbesondere die Zyklusanamnese, anhand einer Krankenblattauswertung untersucht.
Die wichtigsten Ergebnisse sind nachfolgend aufgeführt (Ergebnisse der Karzinomgruppe zuerst, in Klammern die der Kontrollgruppe; statistisch signifikante Ergebnisse sind mit s versehen):

Durchschnittsalter bei Diagnose	52,9 Jahre	(52,9)	
Menarchenalter	14,2 Jahre	(14,4)	
durchschnittliche Zykluslänge	28,1 Tage	(28,0)	
regelmäßiger Zyklus (Abweichung $\pm$ 2 Tage)	89,4 %	(88,4%)	
mittlere Blutungsdauer	5,0 Tage	(5,0)	
Gesamtzahl der Zyklen			
prämenopausal	338,4	(322,4)	s
postmenopausal	425,9	(419,9)	
Zyklusänderungen	16,0 %	(22,9%)	s
Familienstand ledig	8,5 %	(7,3%)	
Nulliparae	19,6 %	(11,7%)	s
verheiratete Nulliparae	62,5 %	(50,0%)	
durchschnittliche Zahl der Schwangerschaften	2,1	(2,9)	s
durchschnittliche Zahl der Lebendgeburten	2,2	(2,8)	s
durchschnittliches Menopausenalter	48,5	(49,1)	
zum Diagnosezeitpunkt in Menopause	56,2 %	(48,4%)	s
Menopause induziert	13,1 %	(2,6%)	s

Durch die Untersuchung konnte kein Nachweis erbracht werden, daß sich Mammakarzinompatientinnen bezüglich ihres Menstruations- und Zyklusablaufs insbesondere im Hinblick auf Zyklusstörungen von der Kontrollgruppe unterscheiden.
Als Risikofaktoren konnten Familienanamnese, benigne Brusterkrankungen und verminderte Fertilität (insbesondere Nulliparidität) eruiert werden.
Hinsichtlich der untersuchten Parameter Familienstand, Diabetes mellitus, Hypertension, Adipositas, exogene Hormonzufuhr, Menarche, Alter bei der ersten und letzten Schwangerschaft, sowie Menopausenalter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.
Der Vergleich in einigen Punkten mit den Arbeitsergebnissen der Studien über Endometrium- bzw. Ovarialkarzinome zeigt weitgehend Übereinstimmungen, so daß die These einer gemeinsamen (endokrinen?) Ätiologie bestärkt werden kann.
Insgesamt sind die Resultate unserer Arbeit mit den Einschränkungen, die durch eine retrospektive Arbeitsweise mit Auswertung von Krankenblätter bedingt sind, zu bewerten. Prospektive Studien mit standartisierten Interviews würden möglicherweise zu anderen Ergebnissen führen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1) ADAMI H.O., Rimsten A., Stenkvist B., Vegelius J.: Reproductive history and risk of breast cancer. Cancer 41, 747-757 (1978)

2) ALLEGRA J.C.: Distribution, frequency and quantitative analysis of estrogen, progesterone, androgen and glycocorticoid receptors in human breast cancer. Cancer Res. 39, 1447-1452 (1979)

3) ANDERSON D.E.: Some characteristics of familial breast cancer. Cancer (Philad.) 28, 1500-1504 (1971)

4) ANDERSON D.E.: Familial and genetic predisposition of the cancer of the breast. Cancer Bull. 25, 23 (1973)

5) ANDERSON D.E.: Genetic study of breast cancer. Identification of high risk groups. Cancer (Philad.) 34, 1090-1097 (1974)

6) ANDERSON D.E.: Breast cancer in families. Cancer 40, (Suppl.) 1855-1860 (1977)

7) ANDERSON D.E., Reed S.C., Hureby R.A.: Possible relationship between menopause and age at onset of breast cancer. Cancer 3, 410-414 (1950)

8) BAILAR J.C.: The incidence of independent tumors among uterine cancer patients. Cancer (Philad.) 16, 842-853 (1963)

9) BAUER K.H.: Das Krebsproblem. Springer Berlin, Heidelberg, New York (1963)

10) BERNDT H.: Beitrag zur klinischen Statistik des Mammakarzinoms. Dtsch. Gesundheitswesen 15, 591-595 (1960)

11) BERNDT H., Landmann R.: Zwei epidemiologische Typen des Mammakarzinoms. Arch. Geschwulstforsch. 33/2, 157-168 (1969)

12) BERNDT H., Lattermann K.: Mammakarzinom und Menopause. Arch. Geschwulstforsch. 33/1, 55-65 (1969)

13) BLACK M.M., Barclay T., Cutler SJ.: Association of atypical characteristics of benign breast lesions with subsequent risk of breast cancer. Cancer (Philad.) 16, 842-853 (1963)

14) CALIFORNIA TUMOR REGISTY: Cancer registration and Survival in California, Berkley Department of Public Health

15) CLEMMESEN J.: On etiology of some human cancers. J.Nat. Cancer Inst. 12, 1-21 (1951)

16) CLEMMESEN J., Nielsen A.: Incidence of malignant diseases in Denmark 1943-1947; Age distribution fibures for cancer in Danish towns and country. Acta. Univ. internat. contra cancrum 8, 1-20 und 21-40 (1952)

17) DAVIES H.H., Siemons M., Davies JB.: Cystic disease of the breast, relationship to carcinoma. Cancer 17, 957-978 (1964)

18) DAWNSON EK.: Menopausal age and mammary carcinoma. Lancet 1,1251-1253 (1932)

19) DENOIC PF., Moine M.: Relations entre lactivite genitale et le frequence de deces du luterus et du sein. Bull.Int.Hygiene 6, 585-589 (1951)

20) DE WAARD F.: The epidemiology of breast cancer: review and prospects. Inter.J.Cancer 4, 577-586 (1969)

21) DE WAARD F.: Breast cancer incidence and nutritional status with particular reference to body weight and height. Cancer Re. 35, 3351-3356 (1975)

22) DE WAARD F.,Baanders-van Halewijn EA.: A prospective study in general practice on breast cancer risk in postmenopausal women. Int.J. Cancer 14, 153-161 (1974)

23) DE WAARD F, BAANDERS-VAN H., Huizinga J.: The bimodal age distribution of patients with mammary cancer. Cancer 17, 141-151 (1960)

24) DE WAARD F., BAANDERS-VAN H., De Laive JWJ.: On the bimodal age distribution of mammary carcinoma. Br.J.Cancer 14, 437-448 1960)

25) DEVITT J.: Breast cancer and preceding clinical benign breast disorders.
Lancet 1, 795-796 (1976)

26) DMOCHOWSKI L.: Cancer du sein.
Hosp.Pract. 7, 73-79 (1972)

27) DOLL H.: Die Entwicklung der Sterblichkeit in Zürich von 1896-1945
Lebensvers. Med. 4, 24-27 (1952)

28) DOLL R.: The epidemiology of cancers of the breast and reproductive organs.
Scott. Med.J. 20, 305-316 (1975)

29) DUNN JE.: Epidemiology and possible identification of high risk groups that would develop cancer of the breast.
Cancer (Philad.) 23, 775-780 (1969)

30) FAREWELL VT., Math B.: The combined effect of breast cancer risk factors.
Cancer 40, 931-936 (1977)

31) FEINLEIB M.: Breast cancer and artificial menopause; a cohort study.
J.Nat.Cancer Inst. 41, 315-329 (1968)

32) FRAUMENI DF.Jr.; Lloyd JW., Smith EM.: Cancer mortality among nuns: role of marital status in etiology of neoplastic diseases in women.
J.Nat.Cancer Inst. 42, 555-568 (1969)

33) GÄRTNER H., Horbach L.: Die Entwicklung der Sterblichkeit in Deutschland zwischen 1855 - 1955.
Arch.Hyg.(Berlin) 139, 627-643 (1955)

34) GARFINKEL L., HAMMOND EC.: Breast cancer and hypertension.
Lancet 2, 1381 (1974)

35) GASS R.: Krebsmortalität in der Schweiz.
Schweiz. Ärztezeitung 61, 461-464 (1955)

36) GANZ E.: Ist der Brustkrebs bei ledigen oder verheirateten Frauen häufiger.
Strahlentherapie 61, 190-193 (1938)

37) GILLIAM AG.: Fertility and Cancer of the breast and uterine cervix: Comparision between rates of pregnancy in women with cancer of these or other sites.
J. Nat. Cancer Inst.12, 287-304 (1951)

38) GLICKSMAN AS., Rawson RW.: Diabetes and altered carbohydrate metabolism in patients with cancer.
Cancer 9, 1127-1134 (1956)

39) GRATTAROLO R.: The premenopausal endometrial pattern of women with breast cancer.
Cancer 17, 1119-1123 (1964)

40) GROSS R., Schölmerich P.: Lehrbuch der inneren Medizin.
Schattauer-Verlag Stuttgart-New York.

41) GROSSE H.: Kritische Gedanken zur Krebsstatistik auf Grund der Sektionen des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichsstadt 1852-1952 (1953)
Krebsforsch. 316 - 339

42) GSELL E.: Trend der Karzinomsterblichkeit der letzten 50 - 60 Jahre, dargestellt am Beispiel der Schweiz.
Z. Krebsforsch. 72, 197-210 (1969)

43) HAMMERSTEIN J.: Dysfunktionelle Blutungen.
Gynäkologie 1, 112 - 122 (1969)

44) HAROLD HJ., Wildner GP.: Die Krebsmortalität in Hamburg und Berlin.
Dtsch.Ges-wesen 17, 493-497 (1962)

45) HENDERSON BE., Powell D., Rosario J. et al: An epidemiologic study of breast cancer.
J. Nat. Cancer Inst. 53, 609-614 (1974)

46) HINDERHOFER M.: Vergleichende Untersuchung über Zyklusanamnese und Ovarial-Carcinom
Med. Diss. Tübingen 1985

47) HIRAYAMA T, Wynder ELA.: A study of the epidemiology of cancer of the breast. II. The influence of hysterectomy.
Cancer 15, 28-38 (1962)

48) JEWELEWICZ, R.: The diagnosis and treatment of amenorrheas.
Fertil. and Steril. 27, 1347-1348 (1976)

49) JUDD HL., Judd GE.: Endocrine function of the postmenopausal ovary. Concentrations of androgens and estrogens in ovarian and peripheral blood.
J. Clin. Endocrin. Metab. 39, 1020-1024 (1974)

50) KAISER R.: Endokrine Schutzmechanismen gegen Endometrium- und Mammakarzinom.
Dtsch. med. Wschr. 94, 2467-2472 (1969)

51) KEPP R., Stämmler HJ.: Lehrbuch der Gynäkologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 12.A (1977)

52) KOSŁOWSKI L.: Lehrbuch der Chirurgie.
Schattauerverlag S. 383 (1978)

53) KRAUS AS., Oppenheim A.: The trend of mortality from cancer of the breast.
J.A.M.A. 194, 88-90 (Oct.4) (1965)

54) LANE-CLAYPON JE.: A further report on cancer of the breast with special reference to its associated antecendent conditions.
Reports on Public Health and Medical Subjects 32, (1926)

55) LASKA EM., SIEGEL C., MEISNER M.: Matched-pair study of Reserpine use and breast cancer.
Lancet 2, 296-300 (1975)

56) LEWISON EF., ALLEN LW.: Antecedant factors in cancer of the breast.
Ann. Surg. 138, 39-50 (1953)

57) LEVIN ML.: Some epidemiological features of cancer.
Cancer (Philad.) 1, 489-497 (1948)

58) LEVIN ML., Sheene PR., Graham S., Glidewill O.: Lactation and menstrual function as related to cancer of the breast.
Am.J.publ.Hlth. 54, 580-587 (1964)

59) LI FP., Fraumeni JR.: Soft tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasma. A familial syndrome?
Am.intern.Med. 71, 747-752 (1969)

60) LIN TM., Chen KP., Mac Mahon B.: Epidemiologic characteristica of cancer of the breast in Taiwan.
Cancer 27, 1497-1504 (1971)

61) LILIENFELD AM.: The relationship of cancer of the female breast to artificial menopause and marital status.
Cancer 9, 927-934 (1956)

62) LILIENFELD AM.: The epidemiology of breast cancer.
Cancer Res. 23, 1503 - 1513 (1963)

63) LOWE CR., Mac Mahon B.: Breast cancer and reproductive history of women in South Wales.
Lancet 1, 153-156 (1970)

64) MAAS H.: Das Mammakarzinom.
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 28, 1093 (1966)

65) MACLIN MT.: Relative status of parity and genetic backround in producing human breast cancer.
J.Nat.Cancer Inst. 23,1179-1189 (1959)

66) MAC MAHON B.: Cohort fertility and increasing breast cancer incidence.
Cancer 11, 250-254 (1958)

67) MAC MAHON B., Austin JH.: Association of carcinomas of the breast and corpus uteri.
Cancer 23, 275-280 (1969)

68) MAC MAHON B., Feinleib M.: Breast cancer in relation to nursing and menopausal history.
J.Nat.Cancer Inst. 24, 733-753 (1960)

69) MAC MAHON B., Worchester J.: Age at menopause.
United States 1960-1962 Washington DC
US Government Printing Office (1966)

70) MAC MAHON B., Cole P., Brown J.: Etiology of human breast cancer. A review.
J.Nat.Cancer Inst. 50, 21-42 (1973)

71) MAUSNER JS., Shimkin MB., Moss NH., Rosemond GP.: Cancer of the breast in Philadelphia hospitals 1951-1964.
Cancer 23, 260-275 (1969)

72) MEYER JS.: Low incidence of estrogen receptors in breast carcinoma with rapdid rates of cellular replication.
Cancer 40, 2290-2298 (1977)

73) MIRRA AP., Cole P., Mac Mahon B.: Breast Cancer in an area of high parity. Sao Paulo, Brasil.
Cancer Res. 31, 77-83 (1971)

74) MURPHY DP., Abbey H.: Cancer in families: a study of the relatives of 200 breast cancer patients.
Harvard Univers. Press Cambridge (1959)

75) NAGEL GA., Wander HE.: Metastasierte Mammakarzinome.
Dtsch. Ärzteblatt 9, 399-402 (1981)

76) NAGEL-STUDER E., Straub JJ., Nagel GA.: Zur Biologie des Mammakarzinoms.
Schweiz. Med. Wchschau 108, 2050 (1978)

77) OBERMEIER WG.: Das Mammakarzinom in der Uni-Frauenklinik Tübingen
Inaugural Dissertation 1335 (1972)

78) OLCH IJ.: Menopausal age in women with cancer of the breast.
Am. J. Cancer 30, 563-566 (1937)

79) PASCUA M.: Trends of female morbility from cancer of breast and cancer of the genital organs.
Bull.World Hlth.Org. 15, 5-41 (1956)

80) PAULI HK., Trotnow S.: Zur Epidemiologie des Mammakarzinoms.
Arch. Gynäk. 13, 213-271 (1973)

81) PELLER S.: Cancer and its relations to pregnancy, to delivery and to marital and social status.
Surg.Gyn.Obst. 71, 1-8 (1940)

82) PENROSE LS., Mac Kenzie HJ., Karn MN.: A genetical study of human mammary cancer.
BR.J.Cancer 2, 168-176 (1948)

83) PIKE MC., Casagrande J., Brown J.: Comparision of urinary and plasma hormone levels in daughters of breast cancer patients and controlls.
J. Nat.Cancer Inst. 59, 1351-1355 (1977)

84) POLLOW K.: Klinische Relevanz der Hormonrezeptoren in der Mammakarzinomdiagnostik.
Therapiewoche 31, 4045-4048 (1981)

85) PRESS RELEASE WHO: Mortalität beim Mammakarzinom.
Therapie der Gegenwart 107 (1968)

86) PSCHYREMBEL W.: Praktische Gynäkologie.
Walter de Gruyter Berlin New York (1968)

87) RAVNIHAR B., Mac Mahon B., Lindtner J.: Epidemiologic features of breast cancer in Slovenia (Yogoslavia) 1965-1967
Europ.J.Cancer 7, 295-306 (1971)

88) ROBBINSON GF., Berg JW.: Bilateral primary breast cancer. Aprospective clinicopathological study.
Cancer (Philad.) 17, 1501-1527 (1964)

89) SALBER EJ., Trichopoulos D., Mac Mahon B.: Lactation and reproductive histories of breast cancer patients in Boston (1965-1966.
J.Nat.Cancer Inst. 43, 1013-1024 (1969)

90) SCHÖNBERG BS.: Multiple primary malignant neoplasmas The Connecticut Experience 1935-1964. Recent Results Cancer Res. 58, 173 (1977)

91) SCHOTTENFELD D., Berg JW.: Incidence of multiple primary cancers. Cancer of the breast and genital organs. J.Nat.Cancer Inst. 46, 161-170 (1971)

92) SCHOTTENFELD D., Haude RW.: The changing pattern of cancer mortality and its implications. CT.Gyn. Rundschau 4, 299-302 (1967)

93) SEGI M.: Geographical and racial distribution of cancer of the breast. Schweiz.Z.Path.Bakt. 18, 668-685 (1955)

94) SEIDMANN H.: Cancer of the breast. Statistical and epidemiological data. Cancer 24, 1355 - 1378 (1969)

95) SHAPIRO S., Starx P., Venet L. Fink R.: The search for risk factors in breast cancer. Am.J.Public Health 58, 820-835 (1968)

96) SILVERBERG E.: Cancer statistics 1977. Cancer 27(1), 24-41 (1977)

97) SILVERBERG E.: Cancer statistics 1978 Cancer 28(1), 17-32 (1978)

98) SITTERI, PK., Schwarz BE., Mac Donald PC.: Estrogen, estradiol and estrone levels in breast cancer patients. Gynecol.Oncol 2, 228-233 (1974)

99) SMITHERS DW.: Family histories of 459 patients with cancer of the breast. BR.J.Cancer 2, 163-177 (1948)

100) SOMMERS SC.: Endocrine abnormalities in women with breast cancer. Lab.Investig.4, 160-174 (1955)

101) SOMMERS SC., Teloh HA.: Ovarian stromal hyperplasia in breast cancer. Arch.Pathol.53, 160-166 (1962)

102) SPOHN K., Höhn L.: Gibt es eine stadiengerechte Chirurgie des Mammakarzinoms? Therapiewoche 30, 4156-5161 (1980)

103) STRASZEWSKI J.: Age at menarche and breast cancer. J.Nat.Cancer Inst. 47, 935-940 (1971)

104) STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN: Karzinomsterbefälle bei Frauen in Westdeutschland 1977.
erschienen im Mai 1979.

105) STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN: Bevölkerung nach Alter und Familienstand.
Kohlhammer, Stuttgart, Mainz (1979)

106) STAVRAKY K., Emmons S.: Breast cancer in premenopausal and postmenopausal women.
J.Nat.Cancer Inst.53, 647-654 (1974)

107) STERN R.: Nota sulla dicerche de dottor Tanchon intorno frequenza de cancro.
Ann.Univ.Med. 110, 484-503 (1844)

108) STOCKS P.: Social status in relation to carcinoma of the breast.
Schweiz.Z.Path.Bact.18, 706-717 (1955)

109) STÖHR E.: Corpuskarzinom und Zyklusgeschehen.
Med. Diss. Tübingen (1986)

110) SWAIN MC., Bulbrook RD., Hayward JL.: Ovulatory failure in a normal population and in patients with breast cancer.
J.Obst.Gyn.Br.Comwlth.81, 640-643 (1974)

111) TAYLOR HC.JUN.: The etiology of neoplasms of the breast with notes on their relation to other tumors of the reproductive organs.
Arch.Surg. 21, 412-443 and 597-665 (1930)

112) TRICHOPOULOS D., Mac Mahon B., Cole P.: Menopause and breast cancer risk.
J.Nat.Cancer Inst.48, 605-613 (1972)

113) UICC: Unio internationales contra cancrum
Das TNM Schema.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1979)

114) URBAN JA.: Bilateral breast cancer.
Cancer (Philad.) 24, 1310-1313 (1969)

115) VALOORAS VG, Mac Mahon B., Trichopoulos D. et al: Lactation and reproductive histories of breast cancer in Greater Athen. 1965-67
Int.J.Cancer 4, 350-363 (1969)

116) VAN DE LINDE F.: Definition der Bevölkerungsgruppen mit hohem Risiko beim Mammakarzinom.
Schweiz.Med.Wschr. 107, 962-968 (1977)

117) WAGONER JK., Chiazze L., Lloyd JW.: Cancer of the breast at menopausal age (nuns). Cancer 20, 354-362 (1967)

118) WAINWRIGHT JM.: A comparision associated with breast cancer risk in Great Britain and America. Am. J.Cancer 15, 2610-2645 (1931)

119) WARREN S.: Relation of chronic mastitis to carcinoma of the breast. Surg.Gyn.Obst.71, 257-273 (1940)

120) WHO: Brustkrebs in Zahlen. Dtsch. Ärzteblatt 65, 368 (1968)

121) WOOLF CM.: Investigations on genetic aspects of carcinoma of the breast and the stomach. Univers.of California Press 2, 265-350 (1955)

122) WYNDER EL.: Current concepts of the etiology of breast cancer. In: Prognostic factors in breast cancer Forrest APM a. Klunkler PB. (Eds). Williams a. Wilkins Co.Baltimore 32-49 (1968)

123) WYNDER EL., Bross JJ., Hirayama T.: A study of the epidemiology of cancer of the breast. Cancer 13, 559-601 (1960)

124) YUASHA S., Mac Mahon B.: Lactation and reproductive histories of breast cancer patients in Tokyo. Bull.Wrld.Hlth.Org. 42, 195-204 (1970)

ERHEBUNGSHEFT ZUR JOB-NR. 0492/1301/1/2
(keine Angabe → Kästchen leer)
(beim Eintragen kürzerer Zahlen links mit Nullen auffüllen

A-B	IDENTIFIKATIONEN		
A	PAT.NR.A (Sp.1-4 = primäre Identifikation einer Pat. = eines Erhebungsheftes; wird abgelocht		
A1	HAUPTDIAGNOSE Mamma-Carz.=1; Ovar.-Carz.=2; Endometr.-Carz.=3;Nicht-Carz, ohne OP=4; Hyst.ekt.wg.Myom=5; Hyst.ekt.wg.Desc.=6;Nicht-Carz, mit OP=7;Abort-Ausräumg.=8; Hyst.ekt.wg.Myom+Descens.=9	1	☐
A2	INNERHALB O.G. HAUPTDIAGNOSE DIE LFD. NR. DER PATIENTIN	2-4	☐☐☐
Karten-Nr. zu einer Pat.A (abgekürzt KNRA)		5	☐
B	PAT.NR.B (Sp.6-10 = sekund.Identifikation ein.Pat.=ein.Erhebungsheftes;per Comp.programm abgeleitet)		
B1	PAAR-NR. (Sp.6-9;identisch mit der "Pat.-Nr.A des Carz.-Trägers" eines Paares)		
B1.1	STUDIE Mamma-Carzinom-Studie = 1 Ovarial-Carzinom-Studie = 2 Endometrium-Carzinom-Studie = 3	6	
B1.2	INNERHALB O.G. STUDIE DIE LFD.NR. DES PAARES	7-9	
B2	PAARLINGS-NR. Carzinom-Träger = 1 Nicht-Carzinom-Träger = 2	10	
Karten-Nr. zu einem Paar B1 (abgekürzt KNRB1; per Comp.programm abgeleitet)		11-12	
A3	JOURNAL-NUMMER	13-18	☐☐ ☐☐☐☐
A4	GEBURTSDATUM	19-24	☐☐☐☐☐☐
A5	ALTER BEI DIAGNOSE/ERST-BEHANDLUNG	25-26	☐☐

A6 FAMILIENSTAND 27 ☐
ohne Ang.(leer); verh.zus.leb.(1)
verh.getr.leb(2) geschied.(3)
verwit.(4);wiederverh.(5);Virgo
led.(6); deflor.led.(7);Virgo
verh.(8)

A7 NATIONALITÄT 28 ☐
BRD + OE + CH (1); Skandin.(2)
FR, GB, Benelux (3); SP, Port.,
IT, GR (4) Yugosl.(5);Türkei(6)
Tschech.,Polen (7); Sonstige(8)

B GYNÄKOLOGISCHE ANAMNESE

B1 MENARCHE: Alter in Jahren 29-30 ☐☐

B2 ANGABEN ZUM PRIMÄRZYKLUS BEI B3: 31 ☐
Zykl.u.Bl.rgm. ± 1 Tag (0)
Zykl. rgm. ± 2 Tage (1)
Zykl. unrgm., d bis 1 Wo. (2)
Zykl. unrgm., d > 1 Wo. (3)
Zykl. unrgm., d bis 1 Mo. (4)
Ang.:"Zykl. unrgm." (5)
Zykl. rgm. ± 1 Tag u. Bltg. urgm. bis ± 2 Tg. (6)
Zykl. rgm. ± 2 Tage u. Bltg. urgm.> ± 2 Tage (7)
Zykl. u. Bltg. urgm., d > ± 2 Tage (8)

B3 PRIMÄRZYKLUS

B3.1 ZYKLUSLÄNGE IN TAGEN 32-33 ☐☐

B3.2 BLUTUNGSDAUER IN TAGEN 34-35 ☐☐

B3.3 BLUTUNGSINTENSITÄT 36 ☐
schwach (0) mittel (1)
stark (2)

B3.4 DYSMENORRHOE 37 ☐
nein (0) ja (1)

B4 ZYKLUSÄNDERUNG

B4.1 seit: Jahr: 38-39 ☐☐

B4.2 wie lange: Monate: 40-42 ☐☐☐

B4.3 Zykluslänge: Tage: 43-44 ☐☐

B4.4 Blutungsdauer: Tage: 45-46 ☐☐

B4.5 Blutungsintensität 47 ☐
schwach (0) mittel (1)
stark (2)

B4.6 Angaben zum Zyklus bei B4: 48 ☐
(Schlüssel wie bei B2)

B5 WIEDERHOLTE ZYKLUSÄNDERUNG

B5.1 seit: Jahr: 49-50 ☐☐

B5.2 wie lange: Monate: 51-53 ☐☐☐

B5.3 Zykluslänge Tage: 54-55 ☐☐

B5.4 Blutungsdauer Tage: 56-57 ☐☐

B5.5 Blutungsintensität 58 ☐
schwach (0) mittel (1)
stark (2)

B5.6 Angaben zum Zyklus bei B5: 59 ☐
(Schlüssel wie bei B2)

B6 WEITERE ZYKLUSÄNDERUNGEN: 60 ☐
nein (0) ja (1)

B7 SCHMIERBLUTUNG(EN)(prämeno-
pausal; bleibt leer, wenn keine)

B7.1 wann: Jahr: 61-62 ☐☐

B7.2 wie oft: 1-9 63 ☐

B7.3 Blutungsdauer: Tage: 64-65 ☐
Angabe "Dauerblu-
tung" (99)

B7.4 Blutungsintensität: 66 ☐
schwach (0) mittel (1)
stark (2)

B7.5 Dysmenorrhoe 67 ☐
nein (0) ja (1)

B8 ABRASIO (prämenopausal;außer 68 ☐
bei Abortnachräumung)
nein (0) ja (1)

wie oft (1-9) 69 ☐

B9 SEKUNDÄRE AMENORRHOE

B 9.1 seit: Jahr: 70-71 ☐☐

B 9.2 wie lang: Monate: 72-73 ☐☐

B10 MENOPAUSE 74 ☐
noch nicht (0) natürlich (1)
künstlich (2)

wann: Jahr: 75-76 ☐☐

		1-4	Dupl.
	Kartennr. zu A:	5	2
B11	POSTMENOPAUSENBLUTUNG (PMB) bleibt leer, wenn keine)		
	B11.1 wann: Jahr:	13-14	
	B11.2 wie lang: Monate /Tage:	15-19	
	B11.3 wie oft: (1-9)	20	
	B11.4 Blutungen unregelmäßig nein (0) ja (1)	21	
	B11.5 Abrasio nach PMB nein (0) ja (1)	22	
	B11.6 Hysterektomie nach PMB nein (0) ja (1)	23	
	B11.7 Dysmenorrhoe bei PMB nein (0) ja (1)	24	
C	FERTILITÄT		
C1	GESAMTZAHL DER SCHWANGERSCHAFTEN keine (0) (1-9)	25	
C2	ZAHL DER LEBENDGEBURTEN kein (0) (1-9)	26	
C3	ZAHL DER TOTGEBURTEN (ab 29.Wo) keine (0) (1-9)	27	
C4	ZAHL DER FEHLGEBURTEN (vor 29.Wo) keine (0) (1-9)	28	
C5	ZAHL DER INTERRUPTIONES keine (0) (1-9)	29	
C6	ERSTE SCHWANGERSCHAFT Jahr:	30-31	
C7	LETZTE SCHWANGERSCHAFT Jahr:	32-33	
D	RISIKOFAKTOREN		
D1	ADIPOSITAS:		
	D1.1 Größe cm:	34-36	
	D1.2 Gewicht kg:	37-39	
D2	BLUTDRUCK:		
	D2.1 systolisch	40-42	
	D2.2 diastolisch	43-45	
	D2.3 medikamentös behandelt nein (0) ja (1)	46	

D3 DIABETES MELLITUS nein (0) ja (1) 47

D4 ADNEXENTZÜNDUNG nein (0) ja (1) 48

D5 ZYSTISCHE OVARERKRANKUNG
nein (0) ja (1) 49

D6 HIRSUTISMUS nein (0) ja (1) 50

D7 BENIGNE MAMMAERKRANKUNGEN
nein (0) ja (1) 51
benigne Unteruserkrankung (2)
Kombination (1) + (2) (3)

D8 LEBERERKRANKUNGEN nein (0) ja (1) 52

D8.1 wann: Jahr: 53-54

D9 OVAREKTOMIE nein (0) ja (1) 55

D9.1 wann: Jahr: 56-57

D9.2 einseitig (0) beidseit. (2) 58

D10 HYSTEREKTOMIE nein (0) ja (1) 59
Uterus-Teilamput. (2)
D10.1 wann: Jahr: 60-61

D11 HORMONBEHANDLUNG 62
D11.1 keine (0) Kontrazept.(1)
Östrog.(2) "Anabolica" (3)
reine Androgene (4) Angabe:
"Hormone" (5)

D11.2 ab wann: Jahr: 63-64

D11.3 wie lang (insgesamt) Mon.: 65-67

D12 FAMILIENANAMNESE

D12.1 Malignom bei Mutter,
Schwster, Großmutter:

D12.1a MAMMA-CA
nein (0) nur Mutter (1)
nur Schwester (2) nur Großm.(4) 68
Kombinat. d. Addition

D12.1b OVARIAL-CA
Schlüssel wie bei 12.1a 69

D12.1c ENDOMETRIUM-CA
Schlüssel wie bei 12.1a 70

D12.1d ANDERES MALIGNOM
Schlüssel wie bei 12.1a 71
Angabe "Unterleibs-CA"
Mutter (9) Schwest.(8) Großm.(7)

D12.2 Malignom bei der übrigen 72
Familie (nein (0) ja (1)

E HISTOLOGISCHER BEFUND 73-74 ☐☐

MAMMA:

Carzinoma scirrhosum	(11)
" simplex	(12)
" medullare	(13)
" adenomatosum	(14)
Sondertypen: Ca.cribrosum, Ca.gelatinosum, Plattenepitel-CA, Paget-CA	(15)

OVAR:

serös papill/alveol. Zystadeno-CA	(21)
mucinös/pseudomucin. Zystadeno-CA	(22)
endometroides/solides Zystadeno-CA	(23)
primär nicht diff. CA	(24)
Mischformen 21 bis 23	(25)
Tumoren des gonadalen Stromas (Granulosazell-Tumoren, Thekazell-Tumoren, Arrhenoblastome)	(26)

UTERUS (Endometrium)

Adeno-CA	(31)
Plattenepithel-CA	(32)
Adenoakanthom	(33)

F STADIENEINTEILUNG 75-76 ☐☐

1. Kästchen: Gruppe
Mamma (1) Ovar (2) Uterus (3)

2. Kästchen: Stadien
Stadium I (1); Stadium II (2);
Stadium III (3); Stadium IV (4)

G SYNCARZINOGENESE 77-78 ☐☐

1. Kästchen: Gruppe
Mamma (1) Ovar (2) Uterus (3)

2. Kästchen: zweites CA
keines (0) Mamma-CA (1)
Ovarial-CA (2) Uterus-CA (3)
anderes CA (4)

Lebenslauf

Am 13. April 1952 wurde ich, Jürgen Helmut Groß, als Sohn des Arbeiters Günter Groß und seiner Ehefrau Margarete, geb. Senfle, in Sigmaringen geboren.

Von April 1959 bis März 1963 besuchte ich die Volksschule in Bingen und wechselte im April 1963 auf die Realschule Sigmaringen über, an der ich im Juli 1968 die Mittlere-Reife-Prüfung ablegte.

Von September 1968 an begann ich in der Firma Thomae/Biberach eine Ausbildung als Chemielaborant um im Juli 1970 als Chemielaborjungwerker abzuschließen.

Ab Oktober des gleichen Jahres besuchte ich das Wirtschaftsgymnasium in Sigmaringen, wo ich nach erfolgreich abgelegter Reifeprüfung im Juni 1973 das Abitur erhielt.

Von Juli 1973 bis März 1975 leistete ich meinen Wehrdienst bei der Bundeswehr in Sigmaringen ab.

Im Sommersemester 1975 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, legte im April 1977 meine ärztliche Vorprüfung, im März 1978 den ersten Teil und im September 1980 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung ab. Das darauf folgende praktische Jahr absolvierte ich in Stuttgart und schloß am 20. Oktober 1981 mein Studium mit dem dritten Teil der ärztlichen Prüfung ab.

Seit dem 17. Mai 1982 bin ich in der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses in Singen/Hwl. als Assistenzarzt beschäftigt.

Druck Köhler Tübingen